

MISE AU POINT PHARMACOCHEMIE DE NOUVEAUX ANTHELMINTHIQUES À STRUCTURE IMIDAZO[1,2-*a*]PYRIDINYL-ARYLACRYLONITRILE : ÉTUDE DE RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ

Jean - Paul Déto Ursul N'GUESSAN¹, Pierre-Olivier DELAYE²,
Cédric NEVEU², Hassan ALLOUCHI² et Mahama OUATTARA^{1*}

¹ *Département de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique,
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université FHB,
01 BP V34 Abidjan, Côte d'Ivoire*

² *Université de Tours, Faculté de Pharmacie, EA 7502 SIMBA,
31 Avenue Monge, 37200, Tours, France*

(reçu le 02 Novembre 2021 ; accepté le 26 Décembre 2021)

* Correspondance, e-mail : mahama.ouattara@univ-fhb.edu.ci

RÉSUMÉ

Les dérivés imidazo[1,2-*a*]pyridinyl-arylacrylonitriles ayant démontré des activités antagonistes des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nCHR) de *Haemonchus contortus* dans une précédente étude, nous nous sommes proposés de compléter ces acquis par la synthèse et l'évaluation des activités anthelminthiques, de onze nouveaux dérivés arylacrylonitriles à support imidazo[1,2-*a*]pyridine (composés, 4h, 4o, 4p, 4s, 10a, 10c, 15b, 18a, 18b, 19a et 19b) vis-à-vis de *Haemonchus contortus*. L'objectif de la présente étude est d'identifier à l'issue d'une étude de relation structure activité, un chef de fil anthelminthique à profil imidazo[1,2-*a*]pyridinyl-acrylonitrile. Les résultats obtenus montrent que sur les 33 imidazo [1,2-*a*] pyridinyl-arylacrylonitriles et analogues structuraux synthétisées, 21 dérivés possédaient des activités anti-*Haemonchus* au seuil d'activité anthelminthique de 500 µM. Parmi ceux-ci, 09 dérivés étaient remarquablement efficaces (CMI < 63 µM). Les études de RSA anthelminthiques ont montré que l'enchaînement phénylacrylonitrile en position 2 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine est un modulateur de performance anthelminthique permettant d'induire une activité antiparasitaire notable lorsque le phényle est en *a* de la fonction nitrile. Cette étude suggère que le dérivé parachloré des imidazo[1,2-*a*]pyridinyl-arylacrylonitriles 4e peut être proposé comme chef de file pour un développement de nouveaux anthelminthiques.

Mots-clés : *relations structure-activité, Imidazo[1,2-*a*]pyridine, Acrylonitrile, Anthelminthique.*

ABSTRACT

Pharmacochemical development of new anthelmintics with Imidazo[1,2-*a*]pyridinyl-arylacrylonitrile structure : study of structure-activity relationships

Imidazo[1,2-*a*]pyridinyl arylacrylonitriles having demonstrated antagonistic activities against nicotinic acetylcholine receptors (nCHR) of *Haemonchus contortus* in a previous study, we proposed to complement these achievements by the synthesis and evaluation of the anthelmintic activities of eleven new arylacrylonitriles imidazo[1,2-*a*]pyridine-based (compounds, 4h, 4o, 4p, 4s, 10a, 10c, 15b, 18a, 18b, 19a and 19b) against *Haemonchus contortus*. The objective of the present study is to identify an anthelmintic leader with an imidazo[1,2-*a*]pyridinyl-acrylonitrile profile by means of a structure activity relationship study. The results obtained show that of the 33 imidazo[1,2-*a*]pyridinyl-arylacrylonitriles and structural analogues synthesized, 21 derivatives possessed anti-*Haemonchus* activities at the 500 μ M anthelmintic activity threshold. Among these, 09 derivatives were remarkably effective (MIC < 63 μ M). Anthelmintic SAR studies showed that the phenylacrylonitrile linkage at position 2 of the imidazo[1,2-*a*]pyridine ring is a modulator of anthelmintic performance to induce significant antiparasitic activity when the phenyl is in α to the nitrile function. This study suggest that the parachlorinated derivative of imidazo[1,2-*a*]pyridinyl-arylacrylonitriles 4e can be proposed as a lead for a development of new anthelmintics.

Keywords : *Structure-activity relationships, Imidazo[1,2-*a*]pyridine, Acrylonitrile, Anthelmintic.*

I - INTRODUCTION

L'helminthose est une cause majeure de mortalité et de productivité sous-optimale dans les systèmes d'élevage pastoraux en Afrique sub-saharienne [1]. Par rapport aux zones climatiques tempérées, l'impact des parasitoses gastro-intestinales en zone tropicale serait plus élevé puisque ce climat est propice au développement de nombreuses espèces d'helminthes [2]. De plus, dans le système traditionnel, le bétail étant élevé de manière extensive, cela augmente l'infestation et rend les mesures de contrôle difficiles [3]. Si elles ne sont pas traitées, les formes graves d'helminthoses peuvent être mortelles pour les veaux et les petits ruminants [4, 5]. Bien que la gestion du pâturage et le traitement des animaux au moyen d'anthelminthiques soient les stratégies couramment utilisées dans le contrôle des helminthes chez le bétail, les anthelminthiques sont de loin la méthode la plus privilégiée par les éleveurs [6]. Malgré l'utilisation continue des anthelminthiques, les pertes de production

restent encore élevées en raison de l'augmentation des cas de résistance, du sous-dosage et l'absence de rotation des classes d'anthelminthiques [7,8]. En effet, la menace croissante de résistance aux anthelminthiques couramment utilisés, signalée dans de nombreuses régions du monde justifie la nécessité de mettre au point de nouveaux médicaments pour lutter contre les vers [9]. Dans une précédente étude, notre équipe a identifié une nouvelle série chimique à noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine agissant comme antagoniste compétitif sélectif des nAChR comme le Derquantel (**Figure 1**) [10].

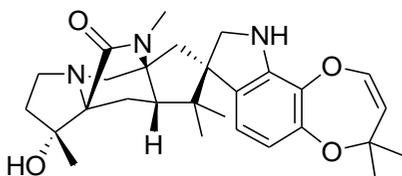


Figure 1 : Structure du Derquantel

L'objectif de la présente étude est d'étendre l'évaluation anthelminthique à d'autres dérivés imidazo[1,2-*a*]pyridinyl-arylacrylonitriles puis de sélectionner un chef de fil anthelminthique grâce à une étude de relation structure-activités.

II - MATÉRIEL ET MÉTHODES

II-1. Chimie

II-1-1. Généralités

Les points de fusion ont été déterminés sur banc de Kofler (Heizbank, Type WME Allemagne). Les solvants et réactifs disponibles dans le commerce ont été utilisés sans autre purification, sauf indication contraire. Le CH_2Cl_2 et le DMSO ont été séchés avant utilisation. La chromatographie en couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice 60 F254 (MERCK). Les spectres RMN ^1H ont été obtenus en utilisant un spectromètre Bruker Advance 300 FT. Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés ppm en référence au tétraméthylsilane comme étalon interne, et ont été rapportés par rapport au CDCl_3 ($d \frac{1}{4} 7,26$). Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés à 75 MHz (Bruker A 300) et les déplacements chimiques ont été rapportés par rapport au CDCl_3 ($d 77,00$) en ppm. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre Hewlett Packard 5988A ou sur un spectromètre Shimadzu QP 2010 par entrée directe à 70 eV. La Chromatographie sur colonne a été réalisée en utilisant du gel de silice Merck Geduran®Si 60 (40-63 μm) du produit brut.

II-1-2. Synthèse chimique

L'accès aux imidazo[1,2-*a*]pyridinyl-acrylonitriles et analogues structuraux a nécessité la synthèse préalable des imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carbaldehydes ou imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-acétonitrile comme décrit précédemment [10]. Les dérivés arylacrylonitriles sont synthétisés par condensation de ces intermédiaires soit avec des dérivés de la phénylacétonitrile soit divers benzaldéhydes.

II-1-2-1. Méthode générale de synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carbaldehydes (2a-c)

La méthode d'hétérocyclisation utilisée pour synthétiser les intermédiaires aldéhydes à noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine consiste à faire réagir une 2-aminopyridine substituée en 5 (1a-c) avec une 1,1,3-trichloroacétone à température ambiante dans du diméthoxyéthane (DME) puis dans de l'éthanol à reflux. Les acétals formés sont ensuite convertis en aldéhydes 2a-c avec des rendements compris entre 83% et 91 % [10] (**Schéma 1**).

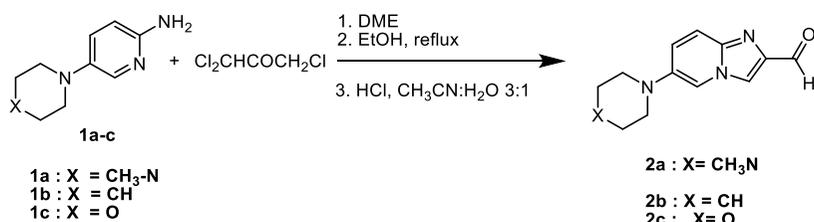


Schéma 1 : Synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carbaldehydes

II-1-2-2. Méthode de synthèse des arylacrylonitriles (3a-c, 4a-s, 10a-c et 19a-b) et analogues structuraux 5 et 6.

Les aldéhydes précédemment obtenus, ont été ensuite utilisés dans la condensation de Knoevenagel avec des dérivés d'acétonitriles convenablement choisis pour fournir les acrylonitriles 3a-c et 4a-s (**Schéma 2**). Selon le dérivé d'acétonitrile, deux conditions ont été utilisées : MeONa 5 % dans du méthanol à reflux pour les acétonitriles avec des substituants aromatiques et pipéridine 10 % dans de l'éthanol à reflux pour les acétonitriles substitués par un carbonyle aliphatique. Les diphenylacrylonitriles 19a-b qui servent de références ont été synthétisés par la méthode utilisant le MeONa 5 % dans du méthanol avec comme réactifs le benzaldéhyde et la phénylacétonitrile (19a) ou la 4-chlorophénylacétonitrile (19b). D'autres composés avec des structures apparentées ont également été préparés, comme l'acrylate d'éthyle 5, à partir

du 4-chlorophénylacétate d'éthyle (**Schéma 2**) et de l'analogue saturé **6**, par réduction de la double liaison en utilisant NaBH_4 (**Schéma 3**). Les composés **4r** et **4s** avec le cycle pipéridine et morpholine au lieu de la *N*-méthylpipérazine en position **6** ont été préparé en utilisant la même séquence que **4a-q** mais en partant respectivement de l'aldéhyde **2b** et **2c** [10] (**Schéma 2**).

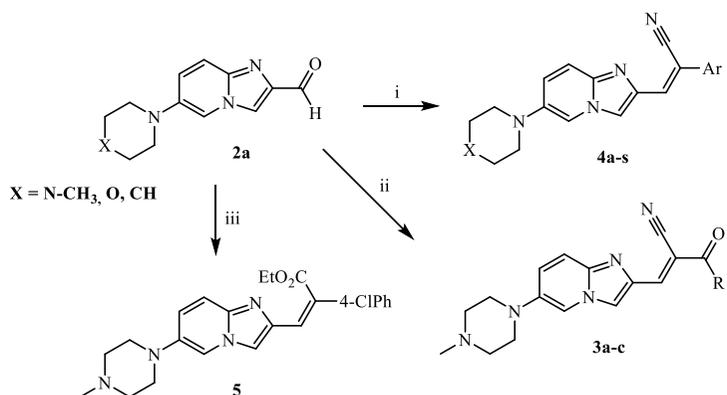


Schéma 2 : Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridinyl-2- arylacrylonitriles **3a-c**, **4a-s** et **5**

Réactifs et conditions : (i) ArCH_2CN , MeONa 5 %, MeOH , reflux, 1,5h. 38-99 % (ii) $\text{R}_1\text{COCH}_2\text{CN}$, pipéridine 10 %, EtOH , reflux, 3h. 97-99 % (iii) LDA , $4\text{-ClPhCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, THF , $-10^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 4h. 7 %.

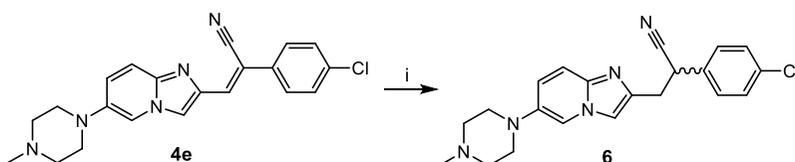


Schéma 3 : Synthèse du dérivé réduit **6**

Réactifs et conditions : (i) NaBH_4 , EtOH , r.t. 77 %. Les dérivés avec l'acrylonitrile en bêta **10a-c** ont été préparés selon la séquence suivante : D'abord, l'hétérocyclisation à partir de la 2-aminopyridine **1a** et le 4-chloroacétoacétate d'éthyle a donné l'ester **7** (**Schéma 4**). Ensuite, le composé **7** a été encore converti en amide **8** par action d'ammoniaque. Puis, le dérivé acétamide **8** a été transformé en nitrile **9** en utilisant du POCl_3 . Finalement, le composé 2-acétonitrile-imidazo[1,2-a]pyridine **9** a été soumis à une condensation de Knoevenagel avec divers benzaldéhydes pour donner les produits [10] **10a-c**.

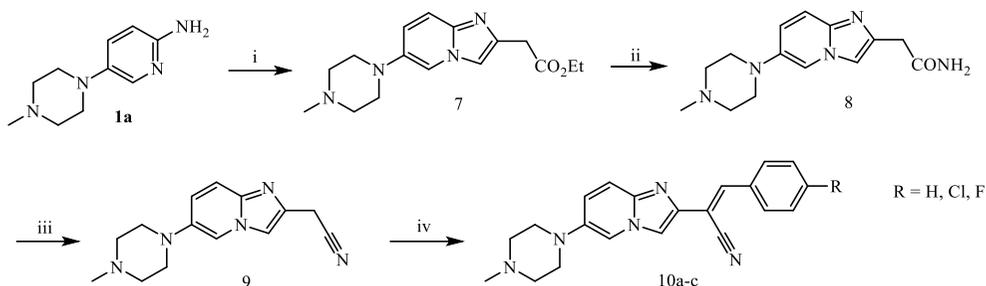


Schéma 4 : Synthèse des dérivés acrylonitriles inversé 10a-c

Réactifs et conditions : (i) $\text{ClCH}_2\text{COCH}_2\text{COOEt}$, DME, t.a., 4h, puis EtOH, reflux, 5h. 35 % (ii) NH_3 aqueux, $\text{H}_2\text{O}:\text{THF}$ 3:1, t.a., pendant la nuit. 84 % (iii) POCl_3 , 2h, reflux. 60 % (iv) benzaldéhydes, MeONa 5 %, MeOH, reflux, 1,5 h. 67 %.

II-1-2-3. Méthodes d'halogénéation et de couplage

Par la suite, nous avons exploré la possibilité de fonctionnaliser la position 3. Pour ce faire, nous avons utilisé des agents d'halogénéation classiques, ICl et NBS (*Schéma 5*). L'usage du NCS nous avait dans une précédente étude, donné des dérivés 3-chlorés [11]. Si l'utilisation d'ICl a donné le composé 13 iodé en 3 comme seul isomère, de manière surprenante, le NBS a formé sélectivement le composé 5-bromé 14.

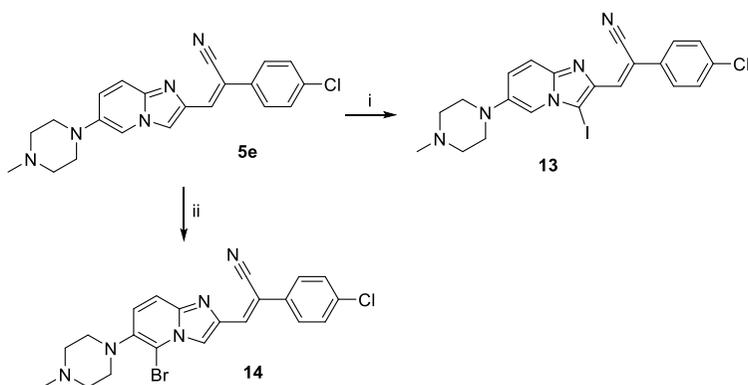


Schéma 5 : Synthèse des dérivés halogénés 13 et 14

Réactifs et conditions : (i) ICl, CHCl_3 , t.a., 45 min. (ii) NBS, CH_3CN , t.a., 30 min. Cette halogénéation régiosélective a ouvert la voie à la fonctionnalisation des positions 3 et 5. Avec les dérivés 13 et 14, nous avons préparé les composés 15a-b et 16 par couplage croisé Suzuki-Miyaura avec 4-pyridylB(OH)₂ (*Schéma 6*).

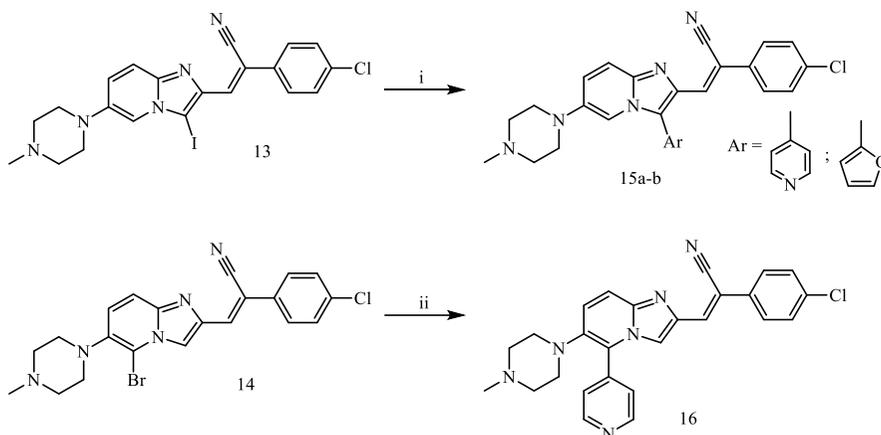


Schéma 6 : Synthèse des dérivés fonctionnalisés en 3 et 5 (composés 14, 15a-b et 16)

Réactifs et conditions : (i) 4-PyrB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, dioxane:H₂O 2:1, 100°C (MW), 1h. (ii) 4-PyrB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DME:H₂O 2:1, 100°C (MW), 1h.

Quant aux dérivés imidazo[1,2-*a*]pyridine dépourvus de fonction acrylonitrile (18a et 18b), ils ont été obtenus par couplage cuprocatalysé à partir de leurs analogues 6-iodés. Ces intermédiaires iodés ont été préalablement synthétisés par condensation de la 2-amino-5-iodopyridine avec une 2-bromoacétophénone convenablement choisit dans de l'éthanol chauffé au reflux.

II-1-2-4. Méthodes de synthèse des phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine (18a et 18b)

Pour vérifier l'importance de la fonction acrylonitrile sur les activités anthelminthiques recherchées, nous avons synthétisé des molécules dépourvues de cette fonction par 2 voies différentes (

Schéma 7). Dans la première voie de synthèse, après formation du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine en milieu éthanol anhydre au reflux à partir de la 5-iodo-2-aminopyridine 1d, le dérivé iodé formé est couplé à la *N*-méthylpipérazine par une réaction cuprocatalysée de type Buchwald. Les composés 17 et 18a ont été obtenus avec un rendement respectif de 55 % et 33 % (**Schéma 7**).

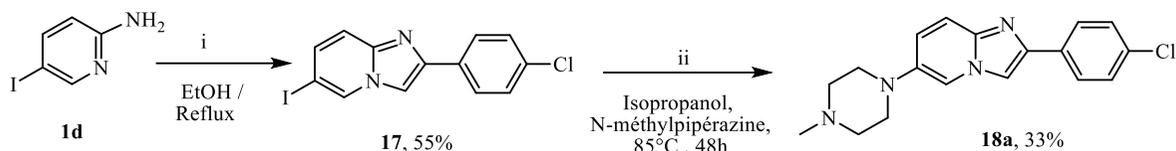


Schéma 7 : Synthèse de la 2-(4-chlorophényl)-imidazo[1,2-a]pyridine 18a

Réactifs : (i)- 2-bromo-1-(4-chlorophényl)ethan-1-one ; (ii) = 15% CuI / 2eq K_3PO_4 / 2eq $HO(CH_2)OH$

Quant à la seconde voie conduisant au dérivé fluoré 18b, celle-ci a été réalisée par condensation directe de l'aminopyridine 1a avec l' α bromo-4-fluoroacétophénone (Schéma 8).

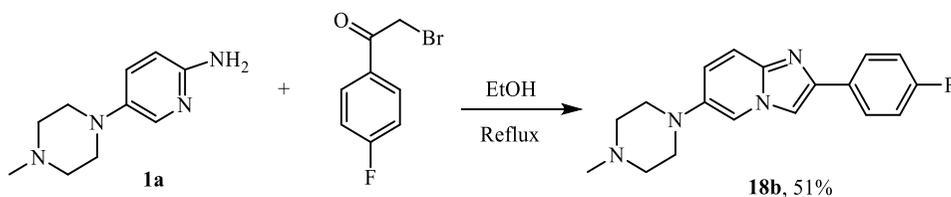


Schéma 8 : Synthèse de la 2-(4-fluorophényl)-imidazo[1,2-a]pyridine 18b

II-2. Test de paralysie larvaire (TPL)

Le TPL a été réalisé sur des larves infectieuses (L3s) de *Haemonchus contortus* comme décrit précédemment [10]. Les CMI ont été définies comme la concentration la plus faible avec un minimum de paralysie des larves estimée à 80 %. Le lévamisole (5 μ M) et le DMSO (2,5 %) ont été utilisés comme témoins positifs et négatifs.

III - RÉSULTATS

III-1. Composés chimiques

Onze nouvelles molécules à profil imidazo[1,2-a]pyridinyl-arylcrylonitriles et analogues structuraux ont été synthétisées. Il s'agit des composés 4h, 4o, 4p, 4s, 10a, 10c, 15b, 18a, 18b, 19a et 19b. Leurs caractéristiques spectrales et les propriétés physicochimiques sont rassemblées dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Les rendements des réactions varient de 14 à 90 % pour les

composés 4h-s, de 33 à 51 % pour les composés 18a et 18c, de 65 à 70 % pour les composés 19a-b et d'environ 50 % pour les composés 10a et 10c.

En général, les spectres RMN du proton sont caractérisés par la présence du proton éthylénique (NC-C=CH) qui résonne sous forme de singulet entre 7,52 et 7,92 ppm pour les dérivés β (4h, 4o, 4p, 4s). De même, ces protons apparaissent entre 8,07 et 8,13 en série des dérivés α ou acrylonitriles inversés (10a, 10c). Pour les acrylonitriles dépourvus de noyau imidazo[1,2-a]pyridine (19a et 19b), ces protons apparaissent entre 7,51 et 7,55. Par contre, l'on constate une disparition de ces protons chez les dérivés dépourvus d'acrylonitrile (18a et 18b). Pour les spectres RMN du carbone, la présence de trois pics caractéristiques est à noter. D'abord le carbone de la fonction nitrile apparaît entre 117,8 et 118,6 ppm en série β (4h, 4o, 4p, 4s) et aux alentours de 117,8 en série des acrylonitriles inversés (10a et 10c). Ensuite, les pics des 2 carbones éthyléniques apparaissent entre 106,7 et 143,0 ppm en série β et entre 104,0 et 140,2 en série inversé suivant que le carbone est porteur ou non de la fonction nitrile. Quant au composé fonctionnalisé en 3 (15b), le pic caractéristique du proton en 3 du noyau imidazo[1,2-a]pyridine a disparu au profit de protons aromatiques apparaissant sous forme de multiplets entre 6,62 - 6,70 pour certains et entre 7,61 - 7,67 pour d'autres.

Tableau 1 : Propriétés physicochimiques, RMN ^1H et ^{13}C (DMSO- d_6), Spectres de masses des composés synthétisés

Composés	Rendement (Rdt), Propriétés physicochimiques, Points de fusion (PF), RMN ^1H et ^{13}C (DMSO- d_6), Spectres de masses
4h	Rdt = 90 %; solide jaune verdâtre; PF = 176 – 180°C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.50 (s, 1H, H-3), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-5), 7.52 (s, 1H, CH=C), 7.50 -7.48 (d, 1H, J = 1.8 Hz, Cl_2 -Ph-3), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-8), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Cl_2 -Ph-6), 7.32 (dd, 1H, J = 8.3, 1.8 Hz, Cl_2 -Ph-5), 7.14 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H, H-7), 3.15 (m, 4H, 2 CH_2 pipérazine), 2.65 (m, 4H, 2 CH_2 pipérazine), 2.40 (s, 3H, N- CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 143.0 (CH=C), 142.3 (C-6), 140.8 (C-8a), 139.1 (C-2), 135.7 (Cl_2 -Ph-4), 133.8 (Cl_2 -Ph-2), 132.4 (Cl-Ph-1), 131.5 (Cl_2 -Ph-6), 130.4 (Cl_2 -Ph-3), 127.9 (Cl_2 -Ph-5), 123.2 (C-7), 117.9 (C-8), 117.8 (CN), 114.7 (C-3), 110.9 (C-5), 106.7 (CH=C), 54.8 (2 CH_2 pipérazine), 49.9 (2 CH_2 pipérazine), 46.1 (N- CH_3). HRMS (ES $^+$) : Calc $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5$ [M + H] $^+$: 414,05873, Trouvée : 414,05831.
4o	Rdt = 14%. Solide jaune, PF = 248 – 252°C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.52 (s, 1H, H-3), 8.29 (d, 2H, J = 8.9 Hz, NO_2 -Ph-2,6), 7.92 (s, 1H, CH=C), 7.83 (d, 2H, J = 8.9 Hz, NO_2 -Ph-3,5), 7.53 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H-5), 7.48 (d, 1H, J = 9.9 Hz, H-8), 7.16 (dd, 1H, J = 9.9, 2.1 Hz, H-7), 3.14 (t, 4H, J = 5.1 Hz, 2 CH_2 pipérazine), 2.61 (t, 4H, J = 5.1 Hz, 2 CH_2 pipérazine), 2.38 (s, 3H, N- CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 148.2 (NO_2 -Ph-4), 143.0 (C-8a), 141.6 (C-6), 140.5 (NO_2 -Ph-1), 140.0 (CH=C), 139.5 (C-2), 126.7 (NO_2 -Ph-3,5), 125.0 (NO_2 -Ph-2,6), 123.9 (C-8), 118.3 (C-7), 115.8 (C-5), 111.0 (C-3), 108.1 (CH=C), 55.3 (2 CH_2 pipérazine), 50.4 (2 CH_2 pipérazine), 46.6 (N- CH_3).un carbone manquant. HRMS (ESI) : m/z calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ [M+H] $^+$: 388,20896, trouvé : 388,09564.
4p	Rdt = 59%. solide jaune verdâtre, PF = 197 – 201°C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.50 (s, 1H, H-3), 7.82 (s, 1H, CH=C), 7.71 (d, 2H, J = 8.5 Hz, MeO_3 -Ph-3,5), 7.64 (d, 2H, J = 8.4 Hz, MeO_3 -Ph-2,6), 7.55 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H-5), 7.47 (d, 1H, J = 9.8 Hz, H-8), 7.13 (dd, 1H, J = 9.9, 2.1 Hz, H-7), 3.15 (s, 12H, 2 CH_2 pipérazine et $(\text{OCH}_3)_3$), 2.65 (m, 4H, (2 CH_2 pipérazine), 2.40 (s, 3H, (N CH_3)). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 142.3 (C-6), 140.8 (C-8a), 139.8 (C-2), 137.7 (MeO_3 -C-Ph-4), 136.6 (CH=C), 134.3 (MeO_3 -C-Ph-1), 128.6 (MeO_3 -C-Ph-2,6), 125.5 ($(\text{OCH}_3)_3$ -Ph-3,5), 123.0 (C-7), 118.6 (CN), 117.8 (C-8), 114.7 (C=CH), 114.4 (C-3), 111.0 (C-5), 109.7 ($(\text{MeO}_3$ -C-Ph), 54.8 (2 CH_2 pipérazine), 50.0 (2 CH_2 pipérazine), 49.9 ($(\text{OCH}_3)_3$), 46.1 (N CH_3).

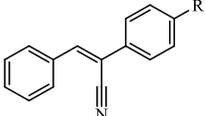
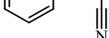
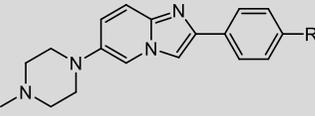
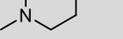
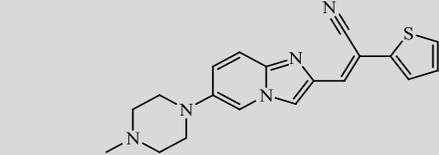
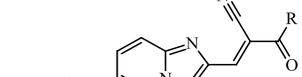
	HRMS (ESI) : m/z calc. pour $C_{25}H_{29}N_5O_3$ [M+H] ⁺ : 448,19785, trouvé : 448,10675.
4s	Rdt = 44 %. solide vert pâle, PF = 202 – 206°C. ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ: 8.49 (s, 1H, H-3), 7.76 (s, 1H, C=CH), 7.62 (d, 2H, J = 8.7 Hz, Cl-Ph-2,6), 7.55 (m, 1H, H-5), 7.49 (d, 1H, J = 9.8 Hz, H-8), 7.42 (d, 2H, J = 8.6 Hz, Cl-Ph-3,5), 7.13 (dd, 1H, J = 9.9, 2.2 Hz, H-7), 3.89 (m, 4H, 2 CH ₂ morpholine), 3.10 (m, 4H, 2 CH ₂ morpholine). ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) δ: 140.9 (C-2*), 139.8 (C-8a*), 136.6 (C=CH), 135.2 (Cl-Ph-4), 132.4 (Cl-Ph-1), 129.5 (Cl-Ph-3,5), 127.0 (Cl-Ph-2,6), 122.6 (C-7), 118.4 (CN), 118.0 (C-8), 114.4 (C-3), 110.8 (C-5), 109.2 (C=CH), 66.8 (2 CH ₂ morpholine), 50.4 (2 CH ₂ morpholine). C-6 est manquant. HRMS (ESI) : m/z calc. pour $C_{20}H_{17}ClN_4O$ [M+H] ⁺ : 365,14731, trouvé : 365,15642.
10a	Rdt = 51%. solide jaune; PF : 214 - 218 °C. ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ: 8.13 (s, 1H, C=CH), 7.93 (m, 2H, Ph-2,6), 7.78 (s, 1H, H-3), 7.51 (s, 1H, H-5), 7.47 (d, 1H, J = 6.3 Hz, H-8), 7.43 (m, 3H, Ph-3,4,5), 7.15 (dd, 1H, J = 9.8, 2.2 Hz, H-7), 3.13 (m, 4H, 2 CH ₂ pipérazine), 2.63 (m, 4H, 2 CH ₂ pipérazine), 2.38 (s, 3H, NCH ₃). ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) δ: 143.0 (C-6), 140.8 (C-2), 140.4 (C-8a), 140.2 (CH=C), 133.8 (Cl-Ph-1), 130.3 (Cl-Ph-4), 129.3 (Cl-Ph-3,5), 128.9 (Cl-Ph-2,6), 123.2 (C-7), 117.9 (CN), 117.0 (C-8), 111.9 (C-3), 111.1 (C-5), 104.0 (C=CH), 54.8 (CH ₂ pipérazine), 50.2 (CH ₂ pipérazine), 46.1 (NCH ₃). HRMS (ESI) : m/z calc. pour $C_{21}H_{21}N_5$ [M+H] ⁺ : 344,18113, trouvé : 344,14945.
10c	Rdt = 50% solide jaune; PF : 216 – 220°C. RMN 1H (300 MHz, CDCl ₃) δ: 8.07 (s, 1H, C=CH), 7.86 (d, 2H, J = 8.6 Hz, Cl-Ph-3,5), 7.78 (s, 1H, H-3), 7.50 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H-5), 7.45 (d, 1H, J = 10.5 Hz, H-8), 7.41 (m, 2H, Cl-Ph-2,6), 7.15 (dd, 1H, J = 9.8, 2.1 Hz, H-7), 3.11 (m, 4H, 2 CH ₂ pipérazine), 2.60 (m, 4H, 2 CH ₂ pipérazine), 2.37 (s, 3H, NCH ₃). ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) δ: 143.2 (C-8a), 140.6 (C-2*), 140.5 (C-6*), 138.9 (C=CH), 136.3 (Cl-Ph-4), 132.5 (Cl-Ph-1), 130.6 (Cl-Ph-3,5), 129.4 (Cl-Ph-2,6), 123.4 (C-7), 117.7 (CN), 117.2 (C-8), 112.2 (C-3), 111.2 (C-5), 104.7 (C=CH), 55.0 (2 CH ₂ pipérazine), 50.3 (2 CH ₂ pipérazine), 46.2 (NCH ₃). HRMS (ESI) : m/z calc. pour $C_{21}H_{20}ClN_5$ [M+H] ⁺ : 378,07044, trouvé : 378,07925.
15b	Rdt = 69%; solide brun, PF: 138 – 142°C. ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ: 7.79 (d, 1H, J = 1.2 Hz, H-5), 7.72 (s, 1H, C=CH), 7.67-7.61 (m, 4H, Cl-Ph-2,6 ; H-7 et Fur-5), 7.39 (d, 2H, J = 8.7 Hz, Cl-Ph-3,5), 7.18 (d, 1H, J = 9.6 Hz, H-8), 6.70 – 6.62 (m, 2H, Fur-3,4), 3.25 (sl, 4H, 2 CH ₂ pipérazine), 2.81 (sl, 4H, 2 CH ₂ pipérazine), 2.51 (s, 3H, NCH ₃). ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) δ: 144.0 (C=CH), 143.0 (C-2*), 143.0 (C-3*), 140.4 (C-8a), 138.4 (Fur-1), 135.0 (Cl-Ph-4), 133.6 (C-7), 131.9 (C-6), 129.3 (Cl-Ph-3,5), 127.4 (Cl-Ph-2,6), 123.6 (C-8), 119.2 (Cl-Ph-1), 118.6 (Fur-5), 118.0 (CN), 112.1 (Fur-3),

	111.5 (Fur-4), 110.7 (C=CH), 110.3 (C-5), 54.6 (2 CH ₂ pipérazine), 49.4 (2 CH ₂ pipérazine), 45.6 (NCH ₃). HRMS (ESI):m/z calc. pour C ₂₅ H ₂₂ ClN ₅ O [M+H] ⁺ : 444,185655, trouvé: 455.18654.
18a	Rdt = 33%, solide brun, PF: 209 - 213 °C. ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ: 7.83 (d, 2H, J = 8.1 Hz, Cl-Ph-2,6), 7.74 (s, 1H, H-3), 7.52 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H8 et H-5), 7.37 (d, 2H, J = 8.1 Hz, Cl-Ph-3,5), 7.08 (d, 1H, J = 9.7 Hz, H-7), 3.12 (m, 4H, 2 CH ₂ pipérazine), 2.63 (m, 4H, 2 CH ₂ pipérazine), 2.39 (s, 3H, NCH ₃). ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) δ: 144.5 (Cl-Ph-4), 143.0 (C-6), 140.2 (C-8a), 133.5 (C-2*), 132.7 (Cl-Ph-1*), 129.0 (Cl-Ph-3,5), 127.1 (Cl-Ph-2,6), 122.0 (C-7), 117.5 (C-8), 111.3 (C-5), 109.1 (C-3), 55.0 (2 CH ₂ pipérazine), 50.5 (2 CH ₂ pipérazine), 46.2 (NCH ₃).
18b	Rdt = 51 %, solide marron, PF: 165 – 169 °C. ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ: 7.87 (dd, 2H, J = 8.4, 5.9 Hz, F-Ph-2,6), 7.72 (s, 1H, H-3), 7.53 (s, 1H, H-5), 7.49 (d, 1H, J = 9.8 Hz, H-8), 7.10 (m, 2H, F-Ph-3,5), 7.05 (m, 1H, H-7), 3.11 (m, 4H, 2 CH ₂ pipérazine), 2.64 (m, 4H, 2 CH ₂ pipérazine), 2.39 (s, 3H, NCH ₃). ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) δ: 162.6 (d, J = 246.0 Hz, F-Ph-4), 144.7 (C-2*), 142.9 (C-8a*), 140.0 (C-6), 130.3 (d, J = 2.3 Hz, F-Ph-1), 127.5 (d, J = 8,3 Hz, F-Ph-2,6), 121.9 (C-7), 117.4 (C-8), 115.7 (d, J = 20.3 Hz, F-Ph-3,5), 111.5 (C-5), 108.7 (C-3), 54.9 (2 CH ₂ pipérazine), 50.3 (2 CH ₂ pipérazine), 46.0 (NCH ₃).
19a	Rdt = 65 %; solide blanc; PF = 83- 87°C. ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ: 7.90 (dd, 2H, J = 7.4, 1.8 Hz, Ph-2,6), 7.69 (dd, 2H, J = 8.2, 1.4 Hz, Ph-2',6'), 7.55 (s, 1H, CH=C), 7.44 (m, 6H, Ph-3,4,5 et Ph-3',4',5').
19b	Rdt = 70 %. Solide blanc jaunâtre; PF >260°C ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ: 7.88 (m, 2H, Ph-2,6), 7.60 (m, 2H, Cl-Ph-3',5'), 7.51 (s, 1H, CH=C), 7.47 (dd, 3H, J = 5.2, 1.9 Hz, Ph-3,4,5), 7.41 (d, 2H, J = 8.7 Hz, Cl-Ph-2',6').

III-2. Résultats biologiques

A l'issue de l'évaluation des activités anthelminthiques grâce au test de paralysie larvaire, l'ensemble des résultats exprimé en CMI a été regroupé dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Activités anthelminthiques *in vitro* des composés vis à vis de *Haemonchus contortus*

Composés	Structures	R	CMI (μM)
19a		H	> 500
19b		Cl	500
18a		Cl	250
18b		F	125
4a		H	250
4b		4-F	62,5
4c		3-F	125
4d		2-F	250
4e		4-Cl	31,25
4f		3-Cl	62,5
4g		2-Cl	250
4h		2,4-diCl	62,5
4i		3,4-diCl	62,5
4j		4-CF ₃	125
4k		4-CH ₃	62,5
4l		4-OH	62,5
4m		4-OCH ₃	62,5
4n		4-NH ₂	62,5
4o		4-NO ₂	250
4p		4-CH(OCH ₃) ₃	> 500
4q			> 500
3a		NH ₂	> 500
3b		NH <i>n</i> -Hex	> 500
3c		OEt	250
10a		H	250

10b		F	> 500
10c		Cl	> 500
4r		4-Cl	> 500
4s		4-Cl	> 500
13		4-Cl	> 500
15a		4-Cl	> 500
15b		4-Cl	> 500
16		4-Cl	> 500
6			250
5			> 500
			5

Levamisole

IV - DISCUSSION

Les études de relation structure activités anthelminthiques montrent que le composé 4a ou dérivé β -phénylacrylonitrile issu directement de notre stratégie d'hybridation moléculaire consistant à accoler le noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine à l'enchaînement acrylonitrile, a présenté une activité anthelminthique avec une CMI à 250 μ M, au moins deux fois plus importante que celle de la molécule modèle 19a dépourvue du noyau l'imidazo[1,2-*a*]pyridine (CMI > 500 μ M). Une telle activité, même si elle demeure inférieure à celle du Lévamisolé (CMI = 5 μ M), permet de valider le concept pharmacochimique utilisé comme étant une méthode efficace pour l'obtention de composé bioactif. Par ailleurs, ledit résultat révèle qu'à l'instar des groupements fonctionnels (carbamate de méthyle, thiométhyle) ou du thiazole, modulateurs des performances anthelminthiques des benzimidazolés anthelminthiques [12], l'enchaînement phénylacrylonitrile est également capable d'induire des activités antiparasitaires notables. Par la suite des modulations chimiques ont été entreprises au tour du composé 4a principalement à 3 niveaux. Il s'agit successivement de l'homocycle benzénique (1), de l'enchaînement acrylonitrile (2) et du noyau imidazopyridine (3) (*Figure 2*).

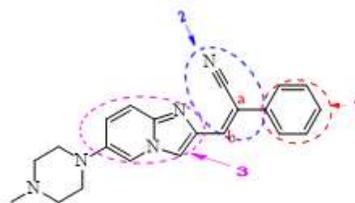


Figure 2 : Sites de pharmacomodulation du composé 4a

Concernant les pharmacomodulations opérées autour de l'homocycle benzénique, celles-ci, montrent que : L'halogénéation de l'homocycle benzénique par des atomes de chlore ou fluor, améliore d'une façon générale les activités anthelminthiques des composés obtenus. En effet, l'introduction d'un fluor en position para (4b) a considérablement augmenté l'activité (CMI = 62,5 μ M). L'activité de ce composé est 4 fois plus élevée que celle du 4a. De plus, la comparaison des activités des composés 4b, 4c et 4d, possédant un atome de fluor respectivement en para, méta et ortho du phényle, nous indique clairement une relation entre la position de l'atome de fluor sur le cycle phényle et l'activité. Celle-ci s'accroît dans le sens ortho < méta < para, avec des CMI respectives de 250, 125 et 62,5 μ M. De même, l'introduction d'un atome de chlore sur cet homocycle a un impact différent suivant la position ortho, méta ou para (4e, 4f, 4g). En effet, le dérivé para substitué (4e), avec

une CMI à 31,25 μM était le plus efficace. La performance anthelminthique de ce composé est effectivement remarquable comparativement au 4a et tend un peu plus vers la CMI du Lévamisole (5 μM), substance médicamenteuse de référence. De plus, l'introduction concomitante de 2 atomes de chlore sur le phényle (4h et 4i) améliore les activités anthelminthiques mais celle-ci demeure inférieure à celle du dérivé parachloré. Par ailleurs, la présence d'autres substituants en para qu'ils soient électrodonneurs (méthyle, hydroxyle, méthoxy, amino) ou électroattracteurs (trifluorométhyle, nitro) a maintenu l'activité sans toutefois l'améliorer. En effet, si l'activité de ces composés (4j-o), aux alentours de 62 μM , est au moins 2 fois supérieure à celle du composé non substitué 4a, elle n'a pas permis aux dérivés correspondant de dépasser l'excellent niveau d'activité atteint avec le dérivé 4-Cl (4e ; CMI = 31,25 μM). Par contre, la présence d'un groupe triméthoxyméthyle en para 4p ou le remplacement de l'homocycle benzénique par le thiophène 4q, présent dans la structure du pyrantel, a entraîné une annihilation de l'activité anthelminthique (CMI > 500 μM). De même, le remplacement du phényle en α par d'autres fonctions permettant l'obtention de dérivés acrylamides (primaire ou secondaire ; 3a-b) et d'un dérivé acrylate d'éthyle (3c) n'a conduit qu'à une activité faible voire nulle (CMI \geq 250 μM).

Une autre modulation réalisée cette fois sur l'hétérocycle imidazopyridine à savoir l'introduction de modulateur en position 3 ou 5 de l'imidazopyridine a conduit à une annihilation des activités anthelminthiques. En effet, la substitution de l'imidazopyridine du 4a en 3 ou en 5 par des groupes volumineux aromatiques de type pyridine (15a et 16), et furane (15b) ou encore la présence en position 3 d'atome d'iode (13) concourent à une perte de l'activité anthelminthique des molécules. Ainsi, la conservation du noyau imidazopyridine non substitué est indispensable au maintien d'une bonne activité. Dans la seconde partie de notre étude, il s'agissait d'optimiser les activités du composé 4e qui demeurait la meilleure molécule. Ainsi, 2 grands types de modulations ont été réalisées en position 6 du noyau imidazopyridine et l'enchaînement acrylonitrile a été remplacé par d'autres fonctions. Le remplacement de la méthylpipérazine en position 6 par des isostères de type pipéridine 4r et de type morpholine 4s a entraîné une baisse drastique, voire une perte de l'activité des dérivés correspondants. Cette perte d'activité est certainement due à une diminution de l'hydrosolubilité des composés 4r et 4s par rapport au composé 4e. Enfin, la modification de l'enchaînement acrylonitrile de 4e a été réalisé de plusieurs manières (*Figure 3*).

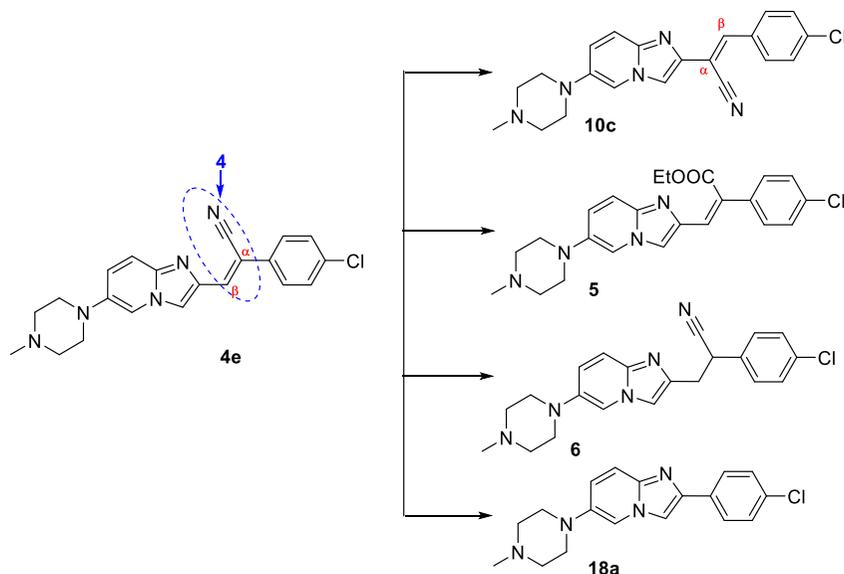


Figure 3 : Modulations de l'enchaînement acrylonitrile de 4^e

Le déplacement de la fonction nitrile (dérivé α 10c), le remplacement de la fonction nitrile par une fonction ester (5), la réduction de la double liaison (6) ou la suppression (18a) de l'enchaînement acrylonitrile de 4^e (**Figure 3**) conduit à une réduction ou à une perte de l'activité anthelminthique (CMI $\geq 250 \mu\text{M}$). Au vu de ces résultats, il s'avère que l'enchaînement fonctionnel phénylacrylonitrile des dérivés acrylonitriles substitués en β par l'imidazo[1,2-*a*]pyridine, est un véritable modulateur de performance anthelminthique comme les méthylcarbamates et les thiométhyles des benzimidazolés anthelminthiques utilisés en thérapeutique [13, 14]. Les informations obtenues dans cette étude de relations structure-activité (RSA) sont résumées dans la **Figure 4**.

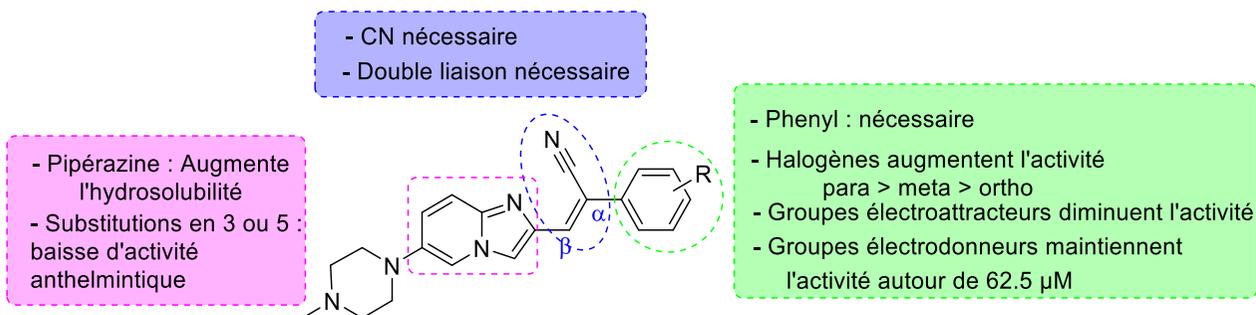


Figure 4 : Études de RSA des imidazo[1,2-*a*]pyridine-arylacrylonitriles anthelminthiques

En résumé, les études de RSA anthelminthiques montrent que :

- La chaîne acrylonitrile substituée en β par l'imidazo[1,2-*a*]pyridine est nécessaire aux activités anti-*Haemonchus*
- L'halogénéation de l'homocycle benzénique surtout en position para améliore les activités
- la présence du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine et la non substitution des positions 3 et 5 sont essentielles à l'apparition des activités
- le remplacement du benzène de la phénylacrylonitrile par des hétérocycles a entraîné une perte des activités

Le remplacement du phényle en α , par des groupes carbonylés de type acrylamides ou acrylate d'éthyle a réduit les activités (CMI \geq 250 μ M).

V - CONCLUSION

Nous avons dans le présent travail synthétisé une nouvelle série de composés à profil imidazo[1,2-*a*]pyridinyl acrylonitrile, ayant une action anthelminthique vis-à-vis du nématode parasite *Haemonchus contortus*. Au final, il ressort des études de relation structure-activité que l'enchaînement fonctionnel acrylonitrile vectorisé par un support imidazo[1,2-*a*]pyridine peut être considéré comme nouveau pharmacophore à activité anthelminthique dès lors que l'homocycle benzénique est en position alpha de la fonction nitrile et que cet homocycle est porteur d'un atome d'halogène de préférence en position para. Par ailleurs, le dérivé 4-chloré (4e) peut être proposé comme chef de file pour un développement en tant que candidat-médicament anthelminthique destiné à lutter contre les helminthoses vétérinaires à *Haemonchus contortus*.

REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment leurs reconnaissances au département d'analyses chimiques et S.R.M. biologique et médicale » (Tours, France) pour les analyses chimiques. Ce travail a été soutenu par le service SCAC de l'ambassade de France à Abidjan, Côte d'Ivoire.

RÉFÉRENCES

- [1] - S. D. OLA-FADUNSIN, I. A. GANIYU, M. RABIU, K. HUSSAIN, I. M. SANDA, A. Y. BABA, N. A. FURO and R. B. BALOGUN, *Veterinary world*, Vol. 13, (2) (2020) 338 - 344
- [2] - M. M. SISSAY, A. ASEFA, A. UGGLA and P. J. WALLER, *Veterinary Parasitology*, Vol. 135, (3-4) (2006) 337 - 346
- [3] - A. K. KAHN and C. B. WASIKE, *Asian-Australasian journal of animal sciences*, Vol. 32, 8, (2019) 1266 - 1274
- [4] - H. HOSTE, F. HUBY and S. MALLET, *Point Vétérinaire*, Numéro Spécial "Parasitologie des Ruminants", Vol. 28, (1997) 53 - 9
- [5] - M. P. ÅKERFELDT, S. GUNNARSSON, G. BERNES and I. BLANCO-PENEDO, *Organic Agriculture*, Vol. 11, (2021) 105 - 132
- [6] - G. C. COLES, F. JACKSON, W. E. POMROY, R. K. PRICHARD, G. VON SAMSOM-HIMMELSTJERNA, A. SILVERSTRE, M. A. TAYLOR and J. VERCRUYSSSE, *Veterinary Parasitology*, Vol. 136, (2006) 167 - 185
- [7] - A.V. DOMKE, C. CHARTIER, B. GJERDE, N. LEINE, S. VATN, O. ØSTERÅS and S. STUEN, *Acta Vet Scand*, 53 (2011) 29
- [8] - S. S. EKE, I. C. J. OMALU, J. E. OCHAGUBA, A. C. URAMA, S. C. HASSAN, C. A. OTUU and I. D. OKAFOR, *Journal of Animal Science and Veterinary Medicine*, Vol. 4, (2) (2019) 65 - 70
- [9] - J. KAPLAN, *Trends in Parasitology*, Vol. 20, (2004) 477 - 481
- [10] - J-P. D. U. N'GUESSAN, P-O. DELAYE, M. PENICHON, C. L. CHARVET, C. NEVEU, M. OUATTARA, C. ENGUEHARD-GUEIFFIER, A. GUEIFFIER and H. ALLOUCHI, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 15, 25 (24) (2017) 6695 - 6706
- [11] - D. N'GUESSAN, S. COULIBALY, F. KASSI, P. DELAYE, M. PENICHON, C. ENGUEHARD-GUEIFFIER, H. ALLOUCHI and M. OUATTARA, *Journal of Medicinal and Chemical Sciences*, Vol. 4, (6) (2021) 554 - 563
- [12] - A F E C T, *Traité de chimie thérapeutique*. Edition TEC &DOC Lavoisier Ed., Vol. 5, (tome 1) (1999) 544 p.
- [13] - C. G. WERMUTH, D. ALDOUS, P. RABOISSON and D. ROGNAN. *The Practice of Medicinal Chemistry*. Fourth edition ; Academic Press : New York, (2015) 902 p.
- [14] - A. ROHWER, J. LUTZ, C. CHASSAING, M. UPHOFF, A. R. HECKEROTH and P. M. SELZER. In *Parasitic Helminths, Targets, Screens, Drugs and Vaccines*, First Edition. Wiley-Blackwell, (2012) 135 - 57