

# UNIVERSITÉ D'ORLÉANS

ÉCOLE DOCTORALE

SANTÉ, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

INSTITUT DE CHIMIE ORGANIQUE ET ANALYTIQUE

## THÈSE présentée par :

**Marion MICHEL**

Soutenue le : 18 décembre 2023

Pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université d'Orléans**

Discipline/ Spécialité : Chimie/Chimie Organique

## Conception, synthèse et validation de molécules hétérocycliques fluorées ciblant IDO et/ou TDO pour le traitement de la neuroinflammation et son diagnostic par imagerie $^{18}\text{F}$ -TEP

THÈSE dirigée par :

ROUTIER Sylvain  
BURON Frédéric

Professeur, Université d'Orléans

Maître de conférences HDR, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

DUFLOS Muriel  
WILLAND Nicolas

Professeur, Université de Nantes

Professeur, Université de Lille

JURY :

DUFLOS Muriel  
WILLAND Nicolas  
DONNARD Morgan  
LEVACHER Vincent, Président du jury  
ROUTIER Sylvain  
BURON Frédéric

Professeur, Université de Nantes

Professeur, Université de Lille

Chargé de Recherche-CNRS, Université de Strasbourg

Directeur de Recherche-CNRS, Université de Rouen

Professeur, Université d'Orléans

Maître de conférences HDR, Université d'Orléans



« Un jour à la fois »



# Remerciements

Le présent travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA, UMR7311), à l'Université d'Orléans, et sous la direction du Pr Sylvain Routier et du Dr Frédéric Buron.

## **Aux membres du jury,**

Je souhaite tout d'abord remercier les membres du Jury pour le temps consacré à l'étude de mes travaux ainsi que le travail d'évaluation qui en découle. Merci aux Pr Muriel Duflos et Pr Nicolas Willand pour avoir accepté d'endosser le rôle de rapporteurs. Je souhaite également remercier le Dr Morgan Donnard ainsi que le Dr Vincent Levacher pour leur participation au jugement de ces travaux en tant qu'examineurs.

## **À mes directeurs de thèse,**

Mes remerciements s'adressent bien évidemment au Pr Sylvain Routier et au Dr Frédéric Buron sans qui ce projet n'aurait jamais vu le jour. Vous avez su me faire confiance pour mener à bien ce travail de recherche passionnant qui m'aura fait grandir professionnellement. Je vous remercie pour vos conseils scientifiques qui m'ont permis d'avancer dans ce projet, et pour votre énergie débordante qui aura eu le mérite d'animer comme il se doit les journées au laboratoire.

## **Aux collaborateurs,**

J'ai une pensée également pour les différentes personnes ayant contribué à ce projet, sans qui ce dernier n'aurait pas eu de sens et n'aurait pu avancer. Ces remerciements visent bien évidemment le Dr Sylvie Chalon, le Dr Claire Tronel et Madame Zuhail Gullan de Tours pour leur gentillesse et l'énergie qu'elles ont accepté de consacrer aux analyses biologiques essentielles à l'avancée de ce projet. J'aimerais également remercier le Dr Johnny Vercouillie pour sa bienveillance et pour avoir réalisé l'ensemble des essais de radiomarquage sur nos composés que l'on sait parfois capricieux. Pour finir, j'aimerais remercier la plateforme analytique de l'ICOA, Alexandra Launay, Laëtitia Fougère, Cyril Colas, et Sandrine Zubrycki, grâce à qui il m'a été possible d'avancer comme il se doit sur mes travaux.

## **À mes chers collègues de l'ICOA,**

Ces trois années sont passées très vite et cela grâce à vous et à l'ambiance que vous avez su instaurer au sein de l'institut. Merci donc aux doctorants, postdoctorants et aux stagiaires avec qui j'ai eu la possibilité de passer des moments très agréables.

J'aimerais tout d'abord remercier les Labos 9 et 10 (La Team Routier) avec qui j'ai passé de nombreux moments à rire et rendre mes journées moins compliquées qu'elles n'en avaient l'air. Merci à Clémentine, Simon et Kevin de m'avoir accueilli de la meilleure des façons à laquelle j'aurais pu penser. Votre bienveillance m'a permis de me sentir immédiatement à l'aise parmi vous et a rendu ces débuts qui m'étaient difficiles surmontables. L'entente que nous avons eue tous les 5 avec Flore, une fois arrivée, dépasse le simple lien de collègues. Je suis heureuse de pouvoir maintenant vous compter parmi mes amis.

Clémentine, ton smile et ta bienveillance constante ont réussi à me motiver à venir au labo les jours un peu plus compliqués où la motivation me manquait. Mais je savais qu'une fois arrivée je serais contente car l'ambiance serait toujours au rendez-vous. Sache que la chanson « la maladie du baiser » reste gravée dans ma tête depuis ton départ... Personne n'a depuis réussi à égaler ton interprétation.

Simon, mon cher Simon... Merci pour tous ces débats qui nous aurons souvent fait rire, bien que tu te fasses près de 95% du temps l'avocat du diable. Je me souviendrai également des vendredis matin One Piece et des nombreuses conversations de foot, que tu as pu avoir avec Kevin. Nous ne savions plus quel stratagème inventer avec les filles pour vous faire parler d'autre chose. Plus sérieusement, merci d'avoir su égayer nos journées avec tes blagues et ta gentillesse. J'espère que nous réussirons à tous retrouver comme au bon vieux temps, qui sait, peut-être au Hops.

Flore, mon binôme de thèse, de paillasse, de rédaction et bien plus. Nos débuts ont été légèrement burlesques. On m'avait déjà dit que je devrais sûrement un jour partager ma paillasse avec quelqu'un mais avec une machine ? Ça, je ne m'y attendais pas. J'ai passé de nombreux moments agréables avec toi, nous retiendrons nos péripéties en congrès, même si je n'obtiendrai jamais la palme d'or en écoutant tes retours d'Italie. Je retiendrai aussi les 5 h de route sans clim en pleine canicule mais disons que c'était pour la bonne cause. J'espère que l'orga restera ta première famille même si l'analytique a essayé de nous piquer la place (coucou Sirine).

J'aimerais évidemment te remercier Kevin. Je n'ai pas tout de suite compris que tu deviendrais bien plus qu'un simple collègue et ta présence m'aura manqué en cette longue et dernière année. Merci d'avoir tout fait pour être là pour moi comme tu me l'as promis. Ton soutien aura été plus précieux que tu ne le penses et je te remercie pour tous ces moments qui m'ont permis de me changer les idées sans même que tu ne t'en rendes compte. Je trouve que ces mots ne résonnent pas assez fort, mais je sais que tu comprendras ce que j'ai souhaité te dire.

Elisa, Khalid et Thibaut, ça a été très agréable de vous côtoyer pendant cette dernière année. J'ai apprécié vous charrier dès que l'occasion se présentait et vous aurez bien su me rendre la pareille. Profitez bien de la place qu'il vous reste avant la tempête. Et bon courage Elisa pour la suite de la thèse.

Je souhaite remercier Modou. Tout a commencé quand tu es arrivé pour faire ton stage chez nous il y a maintenant 3 ans. Depuis, nous avons appris à bien mieux nous connaître et je suis toujours aussi contente d'échanger des moments avec toi. Depuis maintenant 1 an mon nouveau voisin de rue, nos covoiturages sont les meilleurs blablacar que j'ai pu faire. Je suis toujours autant touchée par les souvenirs du Sénégal que tu m'as ramené, et la recette du Tiboudiène (je ne sais pas l'écrire désolée) restera l'un des cours de cuisine les plus fun et épicé que j'ai connu. Bon courage pour la fin, je sais que tu gèreras comme un chef.

J'aimerais maintenant remercier ce que j'appelle ma résidence secondaire : le labo 9. Je suis très contente d'avoir passé ces trois années (ou moins pour certains) avec vous. Merci donc à Hamid, François, Martin, Jonathan, Rayan, Emma, Benjamin et Alphonsine pour avoir dynamisé le groupe Routier. Mes petits rendez-vous matinaux m'ont permis de me lancer comme il se doit dans chaque nouvelle journée de rédaction. Note particulière à Alphonsine : nous devrions éviter de rire en même temps si nous ne souhaitons pas déclencher de séisme. J'espère que nous aurons tous l'occasion de nous recroiser pour profiter à nouveau du bon vieux temps. J'aimerais également remercier Karen, la maman du labo 9, pour sa gentillesse et sa bienveillance quotidienne. Merci d'avoir accepté d'être notre guide touristique à Ghent. *See you soon.*

Mes remerciements vont également à l'ensemble des membres de l'ICOA et plus particulièrement à Milène, Thomas, BK et Liliane. Nos soirées jeux m'auront permis de me creuser encore plus les méninges que ce que je ne faisais déjà pendant la semaine au labo. Plus sérieusement ça a été très fun et je serai évidemment ouverte à réitérer ça. Note particulière à Milène. Ça aura été super chouette de faire cette année de volley ensemble et nos soirées entre filles. BK, j'espère que tu te souviendras de moi comme il se doit avec mes claquettes en congrès, ma capacité à m'endormir de façon iconique en voiture, ainsi que nos covoiturages lorsque je n'étais qu'un simple piéton. Liliane (Lili), merci pour ta personnalité pétillante. Tu auras toujours su nous raconter des anecdotes incroyables de ton quotidien. J'espère que tu n'as aucun regret concernant notre soirée sushi, où l'on a été incapables d'en manger 1 seul (RIP le riz).

J'aimerais également adresser quelques mots à Sirine. Merci d'avoir su nous faire rire à la bibliothèque pendant ces dernières semaines de rédaction. Et dire que j'ai attendu 3 ans pour mieux te connaître, quel gâchis... Je retiendrai que tout ce qui est posé sur la table de la bibliothèque ne nous appartient dorénavant plus (j'espère que le kiwi que tu m'as piqué était bon au moins).

J'aimerais également en profiter pour remercier quelques permanents comme Pascal, Agnès ou encore Éric. Merci Pascal pour ta bonne humeur et ton humour malgré les aléas avec la RMN. J'espère pouvoir regoûter sous peu ton fameux Loirito. Agnès, nous nous sommes peu parlé mais j'ai toujours apprécié vous croisez dans les couloirs de l'institut avec vos sourires chaleureux. Pour finir Éric, le running gag du 15 x « bonjour » dans une même journée m'aura bien fait rire jusqu'au bout de ces trois ans.

Pour clôturer mes remerciements envers les membres de l'Institut, j'aimerais remercier Sophie, Christophe et Stéphane pour leur bonne humeur et leur aide au quotidien. Votre présence nous aide grandement à pouvoir nous concentrer sur le cœur de notre travail, et ce n'est pas rien. Je vous souhaite une bonne continuation. Au plaisir de vous revoir.

### **À mes proches,**

Ce moment me tient particulièrement à cœur pour me permettre de remercier ma famille, sans qui je n'aurais, bien évidemment, jamais pu tenir le coup. Merci d'avoir été si compréhensifs dans tous ces moments de stress où, je le sais, j'ai pu être difficile à supporter. Votre soutien et votre amour n'a pas de valeur et je ne saurais jamais assez vous remercier pour tout cela. Papa, Maman, vous avez toujours été mes piliers et m'avez donné votre force tout au long de ces trois ans. Votre volonté de comprendre quel est ce travail bizarre que d'être étudiant tout en travaillant sans jamais avoir de cours m'aura toujours fait sourire. Vos efforts pour tenter de comprendre ce que je peux bien faire comme mélanges dans mon petit laboratoire pour réussir à trouver les médicaments de demain m'auront aussi bien fait rire, et m'ont également touchée. Vous avez toujours tout fait pour que je ne connaisse aucune difficultés autres que celles des études pour me donner toutes les chances de réussir dans ce que j'entreprenais. Je peux aujourd'hui entreprendre des projets qui me tiennent à cœur, et ça, grâce à vous. Vincent, mon cher petit frère, tête de mule mais toujours là pour donner le mot pour rire. On ne s'est pas beaucoup vu ces derniers temps. Il faut dire qu'avec toi à Aix et moi à Orléans, il fallait trouver les bons week-ends pour se retrouver chez papa. Merci d'avoir été là et d'avoir fait ce que tu pouvais pour m'apporter ton soutien à distance, ça m'a beaucoup touchée. Prends soin de toi, on se revoit très vite. Pour terminer, Laure, ma petite sœur chérie, merci pour ta patience incontestable et ta compréhension pendant ces trois longues années. Tes bêtises me feront toujours autant rire et m'ont plus d'une fois permis de me changer les idées lorsque j'avais la tête bien embrumée. Je ne finirais bien évidemment pas ce message sans vous dire à quel point je vous aime de tout mon cœur.

J'aimerais continuer ces remerciements en remerciant également des membres de ma famille qui ont été mes plus fidèles supporters. Merci à Marie-Noëlle pour ces week-ends en famille agréables et pour ta relecture précieuse. Merci à Claire et Jean-Pierre. Vous avez tenté tant bien que mal de m'aérer l'esprit pendant cette rédaction, et je vous en remercie. Pour terminer, j'aimerais te remercier Mamie. Je n'ai pas été au rendez-vous concernant les appels téléphoniques, mais je suis très contente d'avoir passé tous ces dimanches midi à tes côtés. J'ai hâte de pouvoir encore plus souvent jouer au Scrabble avec toi, et sans compter les points s'il te plaît. Je suis heureuse d'avoir pu profiter de cet été pour passer quelques semaines à tes côtés, comme à l'IUT, où ces deux années passées ensemble ont été plus qu'agréables. Je ne te le dis pas souvent car je connais ta pudeur à ce sujet mais je tiens ici à te le dire : je t'aime fort.

J'aimerais remercier mes meilleures amies. Émeline, Mélanie et Valentine, un peu plus de 10 ans que nous nous connaissons et vous êtes à nouveau là aujourd'hui pour me soutenir. Merci de m'avoir apporté tous ces moments de détente qui m'ont permis de m'échapper ne serait-ce qu'un instant. Ces moments hors du temps quand nous sommes ensemble me font le plus grand bien. Je vous remercie de faire partie de mes amies les plus fidèles et j'espère pouvoir encore vous avoir auprès de moi pour de nombreuses années.

Pour terminer, mes mots s'adressent à Élodie. Malgré la distance, nous avons réussi à y remédier et tu as toujours su rester présente. Merci pour ton soutien et nos podcasts interminables qui auront eu le mérite d'animer nos soirées. J'espère nous nous revoyons très vite et que nous aurons dorénavant bien plus l'occasion de nous retrouver. Je compte bien venir faire le tour du propriétaire et rattraper nos soirées mythiques à deux.



# Liste des abréviations et nomenclature

(Hét)Ar : Hétéroaryle

(Hét)Aryle : Hétéroaryle

ACN : Acétonitrile

AcOH : Acide acétique

AD : Alzheimer's Disease ou Maladie d'Alzheimer

ADME : Administration, Distribution, Métabolisation et Élimination

AFMID : Arylformamidase

AMT : *alpha*-Méthyl-1-tryptophane

AO : Addition Oxydante

APTS :Acide ParaToluèneSulfonique

ATLL :Adult T-cell Lymphoma/Leukemia ou Lymphome/Leucémie à cellules T de l'adulte

BCP : BiCyclo[1.1.1]Pentane

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BIES : Base-assisted Intramolecular Electrophilic-Substitution ou Substitution Électrophile Intramoléculaire assistée par une Base

Bn : Benzyle

Boc : *tert*-Butoxycarbonyl

Cbz : Carboxybenzyle

CE : Capture d'Électrons

CERP : Coopérative d'Exploitation et de Répartition Pharmaceutique

CMD : Concerted Metalation-Deprotonation ou Métallation-Déprotonation Concertée

CNS Score : Central Nervous System Score ou Score pour le Système Nerveux Central

COX-2 : Cyclooxygénase 2

CuAAC : Copper catalyzed Azide-Alkyne Cyclisation ou Cyclisation Azoture-Alcyne catalysée au cuivre

Da : Dalton

DAMPs : Danger Associated Molecular Patterns ou Motifs Moléculaires Associés au Danger

DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DDQ : 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

Déc. : Déconnexion

DFT : Density Functional Theory ou Théorie de la Fonctionnelle de la Densité

DHP : 3,4-Dihydropyrane

DMAP : 4-(Diméthylamino)pyridine

DMF : *N,N*-DiméthylFormamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DOPA : *L*-3,4-dihydroxyphénylalanine

DPPA : Diphenylphosphoryl azide ou Azoture de diphénylphosphoryle

dtbpy : 4,4'-Di-tert-butyl-2,2'-dipyridyle

EC<sub>50</sub> : Concentration efficace à 50%

EDG : Electron Donating Group ou Groupe électrodonneur

Éq. : Équivalent

FBDD : Fragment-Based Drug Discovery ou Conception de Médicaments par la Méthode des Fragments

FBLD : Fragment-Based Lead Discovery ou Conception de Têtes de série par la Méthode des Fragments

FDA : Food and Drug Administration

FDG : Fluorodéoxyglucose

GP : Groupement Protecteur

H240 et H346 : Histidines 240 et 346

HD : Huntington's Disease ou Maladie de Huntington

HRMS : High-Resolution Mass Spectrometry ou Spectrométrie de Masse de Haute Résolution

HTS : High-Throughput Screening ou Criblage à Haut Débit

IBX : Acide 2-iodoxybenzoïque

IC<sub>50</sub> : Concentration inhibitrice à 50%

ICOA : Institut de Chimie Organique et Analytique

IDO : Indoleamine 2,3 Dioxygénase

IFN $\gamma$  : Interféron *gamma*

IL-4 et IL-13 : Interleukines 4 et 13

IR : Infrarouge

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

K<sub>222</sub> : Kryptofix 222

K<sub>d</sub> : Constante de dissociation

Kyn : Kynurénine

LCMS : Liquid Chromatography-Mass Spectrometry ou Chromatographie Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse

LDA : Lithium diisopropylamide ou Diisopropylamidure de lithium

LPS : Lipopolysaccharides

M.O. : Micro-Ondes

Min : Minute

Mp : Melting point

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NBS : N-Bromosuccinimide

NIS : N-Iodosuccinimide

NKF : N-Formylkynurénine

PD : Parkinson's Disease ou Maladie de Parkinson

PE : Petroleum Ether ou Éther de Pétrole

PIM : 4-Phénylimidazole

PROTAC : PROteolysis-Targeting Chimeras

QMA : Quaternary Methyl Ammonium ou Ammonium Quaternaire Méthylé

R117 et R231 : Arginines 117 et 231

Rf : Rapport frontal

RMN : Nuclear Magnetic Resonance ou Résonance Magnétique Nucléaire

RuPhos : 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphényle

SEAr : Substitution Électrophile Aromatique

SET : Single Electron Transfer ou Transfert par Électron Simple

SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique ou Maladie de Charcot

SN2 : Substitution Nucléophile bimoléculaire

SNAr : Substitution Nucléophile Aromatique

SNC : Système Nerveux Central

Sphos : 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle

t.a. : Température ambiante

TBAF : Tetra-*N*-butylammonium fluoride ou Fluorure de tétra-*N*-butylammonium

TDO : Tryptophane 2,3-Dioxygénase

TEMP : Mono-Photonic Emission Tomography ou Tomographie par Emission Mono-Photonique

TEMPO : (2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy

TEP : Positron Emission Tomography ou Tomographie par Émission de Positons

Tf. : Transformation fonctionnelle

TFA : Trifluoroacetic acid ou Acide trifluoroacétique

THF : Tétrahydrofurane

THP : Tétrahydropyrane

Trp : Tryptophane

UHPLC : Ultra-High Performance Liquid-Chromatography ou Chromatographie Liquide à Ultra Haute Performance

Xantphos : 4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

$\sigma$  BM : *sigma*-Bond Metathesis ou Métathèse de liaisons *sigma*

# SOMMAIRE

|                                                                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Remerciements .....</b>                                                                                                 | <b>5</b>  |
| <b>Liste des abréviations et nomenclature .....</b>                                                                        | <b>11</b> |
| <b>SOMMAIRE .....</b>                                                                                                      | <b>15</b> |
| <b>INTRODUCTION GÉNÉRALE .....</b>                                                                                         | <b>19</b> |
| <b>GÉNÉRALITÉS ET OBJECTIFS DE THÈSE .....</b>                                                                             | <b>23</b> |
| I. Le cerveau : un système complexe.....                                                                                   | 25        |
| II. La neuroinflammation et son rôle central dans les maladies neurodégénératives .....                                    | 25        |
| A. Définition de l'inflammation et de la neuroinflammation .....                                                           | 25        |
| B. De la neuroinflammation à la neurodégénération.....                                                                     | 26        |
| III. La microglie : siège de nombreux biomarqueurs ciblant l'exploration et la visualisation de la neuroinflammation ..... | 30        |
| A. Les cibles connues de la neuroinflammation .....                                                                        | 30        |
| B. IDO et TDO : nouvelles cibles de la neuroinflammation .....                                                             | 30        |
| IV. Introduction à la Tomographie par Émission de Positons.....                                                            | 31        |
| A. Les techniques d'imagerie moléculaire .....                                                                             | 31        |
| B. Principe général de la tomographie par émission de positons .....                                                       | 32        |
| C. Sélection et insertion du radionucléide .....                                                                           | 34        |
| V. État de l'art des radiotraceurs fluorés pour IDO et/ou TDO .....                                                        | 41        |
| VI. Mise au point d'un cahier des charges pour la synthèse de radiotraceurs .....                                          | 42        |
| A. Définition et présentation des différents types de radiotraceurs .....                                                  | 42        |
| B. Les points requis pour la conception d'un radiotraceur du SNC.....                                                      | 43        |
| VII. Objectifs de l'étude .....                                                                                            | 46        |
| <b>CHAPITRE 1 .....</b>                                                                                                    | <b>49</b> |
| I. Présentation des enzymes IDO et TDO .....                                                                               | 51        |
| A. Le tryptophane : agent majeur de l'inflammation .....                                                                   | 51        |
| B. IDO et TDO : isoenzymes de la voie kynurénine .....                                                                     | 55        |
| II. Mise en place d'un test enzymatique de référence.....                                                                  | 64        |
| A. Sélection de molécules de référence ciblant les isoenzymes IDO et TDO .....                                             | 65        |
| B. Synthèse et évaluation biologique des composés recrutés pour la validation du test enzymatique .....                    | 70        |
| III. Stratégie de radiomarquage d'un composé de référence .....                                                            | 77        |
| A. Préparation du précurseur au radiomarquage du PF-06840003 .....                                                         | 78        |
| B. Processus de radiomarquage et résultats obtenus pour le [ <sup>18</sup> F]-PF-06840003 .....                            | 79        |
| IV. Synthèse et évaluation préliminaire d'analogues de la sélection initiale .....                                         | 82        |

|                                                                                                                   |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| A. Les dérivés du PF-06840003 .....                                                                               | 83         |
| V. Conclusion et perspectives.....                                                                                | 85         |
| A. Conclusion .....                                                                                               | 85         |
| B. Perspectives.....                                                                                              | 85         |
| <b>CHAPITRE 2 .....</b>                                                                                           | <b>89</b>  |
| I. Les principes d'isostérie et de bioisostérie .....                                                             | 91         |
| A. Définition de l'isostérie .....                                                                                | 91         |
| B. La bioisostérie.....                                                                                           | 92         |
| II. Définition d'un modèle pharmacologique à partir du principe de bioisostérie.....                              | 94         |
| A. Repérage de précurseurs prometteurs .....                                                                      | 94         |
| B. Application du principe de bioisostérie à la série des 6-fluoro-3-vinyl-1 <i>H</i> -indoles .....              | 96         |
| III. Validation du modèle pharmacologique par la synthèse des bioisostères des composés LM10 et 680C91 .....      | 97         |
| A. Mise au point d'une procédure généralisée .....                                                                | 97         |
| IV. Affectation du modèle pharmacologique à la synthèse d'espèces liantes de la Tryptophane-2,3 dioxygénase ..... | 102        |
| A. Synthèse des dérivés polyazotés.....                                                                           | 102        |
| B. Préparation d'un dérivé hétérocyclique aminoisoxazole.....                                                     | 107        |
| C. Évaluation biologique des espèces chimiques synthétisées .....                                                 | 109        |
| V. Adaptation du modèle pharmacologique par la mise au point d'une stratégie <i>hit to lead</i> ....              | 111        |
| A. Modifications du noyau central du <i>hit</i> .....                                                             | 111        |
| B. Évaluation du potentiel d'inhibition des dérivés centraux du <i>hit</i> .....                                  | 114        |
| C. Diversification de la nature du socle indolique .....                                                          | 115        |
| D. Évaluation biologique des différents socles hétérocycliques .....                                              | 120        |
| VI. Conclusion et perspectives d'évolution du modèle pharmacologique.....                                         | 122        |
| A. Conclusion .....                                                                                               | 122        |
| B. Perspectives.....                                                                                              | 123        |
| <b>CHAPITRE 3 .....</b>                                                                                           | <b>125</b> |
| I. Vers de nouveaux hétérocycles ciblant le noyau hème .....                                                      | 127        |
| A. L'importance du noyau hème dans la conception de nouveaux ligands d'IDO et/ou de TDO .....                     | 127        |
| B. Espace chimique et diversité moléculaire.....                                                                  | 128        |
| II. Découverte d'un bicycle original : le pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]oxazole .....                                   | 129        |
| A. Le modèle de Bemis et Murcko : un outil clé pour la recherche de nouvelles structures..                        | 129        |
| B. Le pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]oxazole : un bicycle à fort potentiel .....                                         | 130        |
| C. Le pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]oxazole : un squelette peu exploré dans la littérature .....                        | 132        |
| III. Conception et fonctionnalisation du pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]oxazole .....                                    | 133        |

|                                                   |                                                                                                                                            |            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| A.                                                | Tentatives de synthèse du bicyclic non substitué.....                                                                                      | 133        |
| B.                                                | Synthèse du pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]oxazole C-3 alkylé.....                                                                                | 135        |
| IV.                                               | Études de fonctionnalisation des positions C-2 et C-7 du pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]oxazole .....                                             | 140        |
| A.                                                | La C-H activation et ses prémices.....                                                                                                     | 140        |
| B.                                                | Une position C-2 sujette à un processus de C-H activation par arylation directe.....                                                       | 141        |
| C.                                                | Synthèse d'une série tris-arylée du pyrazolo[5,1- <i>b</i> ]oxazole .....                                                                  | 148        |
| V.                                                | Génération d'une plateforme entièrement modulable .....                                                                                    | 154        |
| A.                                                | Création d'un nouveau bloc central bis-arylé .....                                                                                         | 154        |
| B.                                                | Inversion de l'ordre d'arylation pour la série tris-arylée.....                                                                            | 155        |
| VI.                                               | Conclusion et perspectives.....                                                                                                            | 156        |
| A.                                                | Conclusion .....                                                                                                                           | 156        |
| B.                                                | Perspectives.....                                                                                                                          | 156        |
| <b>CHAPITRE 4 .....</b>                           |                                                                                                                                            | <b>161</b> |
| I.                                                | Mise en contexte du projet de recherche .....                                                                                              | 163        |
| A.                                                | Le Navoximod : une molécule à fort potentiel sur IDO.....                                                                                  | 163        |
| B.                                                | Les composés tricycliques fusionnés : des molécules prometteuses pour la conception de ligands mixtes ou sélectifs d'IDO et/ou de TDO..... | 164        |
| II.                                               | Étude du potentiel de fonctionnalisation de la série imidazo[1,5- <i>b</i> ]indazole .....                                                 | 166        |
| A.                                                | Tentatives d'oxydation du 2-(5 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>b</i> ]indazol-5-yl)éthan-1-ol .....                                              | 166        |
| B.                                                | Analyse des intermédiaires réactionnels du 2-(5 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>b</i> ]indazol-5-yl)éthan-1-ol .....                             | 167        |
| III.                                              | Optimisation de la voie de synthèse des imidazo[1,5- <i>b</i> ]indazoles .....                                                             | 170        |
| A.                                                | Synthèse du motif imidazo[1,5- <i>b</i> ]indazole non fonctionnalisé.....                                                                  | 170        |
| B.                                                | Optimisation de la séquence réactionnelle initiale.....                                                                                    | 170        |
| IV.                                               | Étude des relations structure-activité sur les imidazo[1,5- <i>b</i> ]indazoles .....                                                      | 173        |
| A.                                                | Synthèse de dérivés <i>O</i> -benzylés.....                                                                                                | 173        |
| B.                                                | Modulation du bras espaceur greffé sur le motif imidazo[1,5- <i>b</i> ]indazole.....                                                       | 174        |
| C.                                                | Synthèse d'imidazo[1,5- <i>b</i> ]indazoles fluorés .....                                                                                  | 177        |
| D.                                                | Évaluation des espèces bioactives .....                                                                                                    | 179        |
| V.                                                | Conclusion et perspectives.....                                                                                                            | 185        |
| A.                                                | Conclusion .....                                                                                                                           | 185        |
| B.                                                | Perspectives.....                                                                                                                          | 187        |
| <b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES GÉNÉRALES .....</b> |                                                                                                                                            | <b>189</b> |
| I.                                                | Remise en contexte de l'étude.....                                                                                                         | 191        |
| II.                                               | Conclusion .....                                                                                                                           | 191        |
| III.                                              | Perspectives.....                                                                                                                          | 195        |
| A.                                                | Perspectives biologiques .....                                                                                                             | 195        |

|                                                                       |            |
|-----------------------------------------------------------------------|------------|
| B. Perspectives de synthèse .....                                     | 196        |
| <b>PARTIE EXPÉRIMENTALE .....</b>                                     | <b>203</b> |
| I. Indications générales.....                                         | 205        |
| A. Réactifs et solvants.....                                          | 205        |
| B. Appareillages et outils d'analyses .....                           | 205        |
| C. Nomenclature des composés .....                                    | 206        |
| II. Modes opératoires généraux et caractérisations structurales ..... | 207        |
| <b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>                               | <b>405</b> |
| <b>ANNEXE .....</b>                                                   | <b>413</b> |

# INTRODUCTION GÉNÉRALE



Vivant dans une ère où l'espérance de vie augmente grâce aux progrès médicaux effectués, cette dernière s'accompagne cependant de l'accroissement progressif de pathologies telle que la neurodégénérescence. Ces maladies incluant plusieurs formes de démence comme la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, ou encore celle de Charcot, connaissent depuis plusieurs années un taux d'incidence croissant. En effet, elles ont affecté près de 55 millions de personnes à l'échelle mondiale courant 2019 ;<sup>1</sup> Un chiffre destiné à tripler d'ici 30 ans.<sup>2</sup> Cette forte prévalence participe également à un accroissement du nombre de disparitions liées à ces dernières, relevé à +181% entre les années 2000 et 2019.<sup>1</sup> Par conséquent, ces pathologies du système nerveux central intègrent aujourd'hui le classement des dix premières causes de mortalité dans le monde. Elles font de ce fait l'objet d'une inquiétude générale justifiée, au vu de ces chiffres alarmants. L'étude de leurs différentes sources, la quête de nouveaux traitements, ainsi que le développement de techniques de diagnostic de pointe les placent ainsi au cœur de nombreux projets de recherche.

Bien que l'utilisation des techniques d'imagerie existantes permette de déceler la présence d'anomalies, ce problème de morbidité élevée lié à ces maladies relève certainement de la présence de lacunes au niveau diagnostic. En effet, la détection de ces pathologies n'est aujourd'hui généralement possible qu'en présence de symptômes, empêchant l'identification précoce de ces dernières. Ces difficultés impliquent alors une diminution, voire l'absence, des chances de rémission, et par conséquent des chances de survie du patient. Par ailleurs, la tendance actuelle vise à développer des thérapies ciblées servant à traiter les différentes pathologies de façon locale et efficace. De ce constat naît alors un grand boom dans le monde du diagnostic. Cet intérêt soudain vise ainsi à accompagner cet objectif de médecine personnalisée et à améliorer nos moyens de dépistage par la mise au point de nouveaux outils de diagnostic fiables et précis, mais aussi non invasifs.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> World Health Organization. *Global Status Report on the Public Health Response to Dementia*; **2021**.

<sup>2</sup> Organisation Mondiale de la Santé. *Rapport Mondial sur le Vieillissement et la Santé*. **2016**.

<sup>3</sup> Kim, E.; Howes, O.; Kapur, S. *Dialogues Clin. Neurosci.* **2013**, *15* (3), 315–328.



# GÉNÉRALITÉS ET OBJECTIFS DE THÈSE



## I. Le cerveau : un système complexe

Siège de nos facultés intellectuelles, le cerveau se trouve être l'organe le plus complexe de notre corps, présentant plus de 100 milliards de cellules, appelées neurones, et dont les processus physiologiques n'ont pas encore été élucidés dans leur intégralité. Il a longtemps été pensé que ce dernier bénéficiait d'un privilège de l'ordre immunitaire et échappait donc au besoin de mécanismes de défense face aux agressions diverses.<sup>4</sup> Ces propos découlaient notamment d'expériences mises en œuvre telles que des greffes tissulaires dans le cerveau, ainsi que l'injection d'un colorant en périphérie de ce dernier.<sup>5,6</sup> Les résultats observés ne montrant qu'un rejet limité au niveau central et une incapacité de la solution injectée à passer au travers de la barrière hémato-encéphalique (BHE), ils ont alors permis d'appuyer ce postulat. Ces résultats d'études ont ainsi longuement servi d'arguments à cette hypothèse d'isolement du cerveau face à la réponse immunitaire générale. Depuis, il a largement été adopté par la communauté scientifique que le système nerveux central (SNC) possède son propre système de défense. Toutefois, il a ultérieurement été mis en lumière que la présence du processus inflammatoire associé, appelé neuroinflammation, peut constituer une condition aggravante.<sup>7</sup>

## II. La neuroinflammation et son rôle central dans les maladies neurodégénératives

### A. Définition de l'inflammation et de la neuroinflammation

L'inflammation correspond à la réponse immunitaire du corps humain visant à retrouver un équilibre physiologique (homéostasie) des tissus lésés. Par conséquent, elle établit un lien étroit entre le maintien des tissus et le système immunitaire. Par ailleurs, toutes lésions ou agressions impliquent une réaction inflammatoire dont le type de réponse (bénéfique ou néfaste) dépend de la nature et de la gravité du *stimulus*. Ainsi, ce phénomène est autant retrouvé dans des conditions physiologiques que pathologiques.<sup>8</sup>

<sup>4</sup> Galea, I.; Bechmann, I.; Perry, V. H. *Trends Immunol.* **2007**, 28 (1), 12–18.

<sup>5</sup> Murphy, J. B.; Sturm, E. J. *Exp. Med.* **1923**, 38 (2), 183–197.

<sup>6</sup> Ehrlich, P. *Sauerstoff-Bedürfniss Des Organismus*; Hirschwald, Ed.; Berlin, **1885**.

<sup>7</sup> Ekdahl, C. T.; Claassen, J.-H.; Bonde, S.; Kokaia, Z.; Lindvall, O. *P.N.A.S.* **2003**, 100 (23), 13632–13637.

<sup>8</sup> Jacobs, A. H.; Tavittian, B. J. *Cereb. Blood Flow Metab.* **2012**, 32 (7), 1393–1415.

La neuroinflammation présente une forte corrélation avec l'inflammation à la grande différence de ne concerner que le SNC et la moelle épinière. Il s'agit donc d'un processus de défense (patho)physiologique, où la réponse adaptative recrutée permet la libération d'un ensemble de signaux en cascade, à la suite d'une inflammation aigue. Cette situation, habituellement transitoire, est ensuite stoppée lors d'un retour à l'équilibre du système.<sup>9</sup>

## B. De la neuroinflammation à la neurodégénération

### 1. Le processus de neuroinflammation

Le processus de neuroinflammation se déroule en plusieurs étapes majeures allant de l'induction d'une réponse, déclenchée par la présence d'un *stimulus*, à la stabilisation du milieu. Ce *stimulus* se trouve par conséquent à l'origine de l'activation de biomolécules appelées alarmines, également connues sous le nom de motifs moléculaires associés au danger (DAMPs). Ces espèces sont elles-mêmes activatrices de récepteurs, déclencheurs d'un signal de relargage de molécules de types chimiokines et cytokines. Le relargage de ces molécules implique alors la prolifération et l'orientation de cellules effectrices comme les microglies, ou encore les lymphocytes T. En dernier lieu, une multitude de messagers est sécrétée, prenant ainsi place dans la phase de régulation de la réponse neuroinflammatoire (Figure 1).<sup>8</sup>

Par conséquent, dans un contexte de neuroinflammation chronique, la perpétuation de ce processus peut devenir néfaste et se trouver responsable de l'apparition de troubles neurologiques tels que la maladie d'Alzheimer,<sup>10</sup> de Parkinson,<sup>11</sup> mais également la sclérose latérale amyotrophique<sup>12</sup>.

<sup>9</sup> Werry, E. L.; Bright, F. M.; Piguet, O.; Ittner, L. M.; Halliday, G. M.; Hodges, J. R.; Kiernan, M. C.; Loy, C. T.; Kril, J. J.; Kassiou, M. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20* (13), 3161–3181.

<sup>10</sup> Heneka, M. T.; Carson, M. J.; Khoury, J. El; Landreth, G. E.; Brosse, F.; Feinstein, D. L.; Jacobs, A. H.; Wyss-Coray, T.; Vitorica, J.; Ransohoff, R. M.; Herrup, K.; Frautschi, S. A.; Finsen, B.; Brown, G. C.; Verkhratsky, A.; Yamanaka, K.; Koistinaho, J.; Latz, E.; Halle, A.; Petzold, G. C.; Town, T.; Morgan, D.; Shinohara, M. L.; Perry, V. H.; Holmes, C.; Bazan, N. G.; Brooks, D. J.; Hunot, S.; Joseph, B.; Deigendesch, N.; Garaschuk, O.; Boddeke, E.; Dinarello, C. A.; Breitner, J. C.; Cole, G. M.; Golenbock, D. T.; Kummer, M. P. *Lancet Neurol.* **2015**, *14* (4), 388–405.

<sup>11</sup> Wang, Q.; Liu, Y.; Zhou, J. *Transl. Neurodegener.* **2015**, *4* (19), 1–9.

<sup>12</sup> Liu, J.; Wang, F. *Front. Immunol.* **2017**, *8* (1005), 1–12.

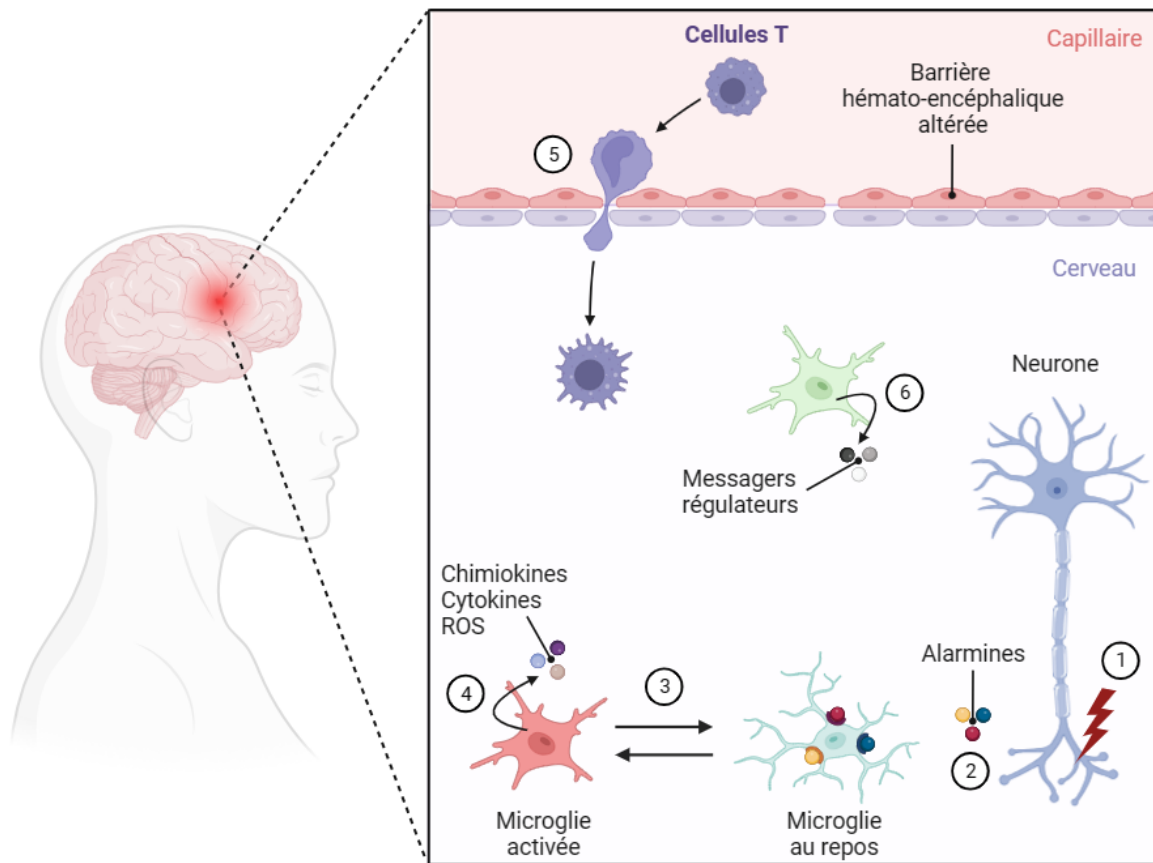


Figure 1. Déroulement général du processus neuroinflammatoire ; 1) Déclenchement effectué par un *stimulus* ; 2) Relargage de DAMPs ; 3) Activation des microglies ; 4) Relargage d'espèces pro-inflammatoires ; 5) Infiltration des cellules T ; 6) Retour à l'équilibre *via* le relargage de messagers régulateurs

## 2. Le rôle des microglies dans le processus de neuroinflammation

Les microglies représentent la première ligne de défense du cerveau et peuvent y être comptées à hauteur de 10%, faisant ainsi partie des cellules majoritaires de ce milieu. Elles ont pour rôle habituel, dans un contexte sain, de se comporter comme des cellules sentinelles, endossant également le rôle de chef d'orchestre dans la réponse inflammatoire en cas de lésions ou de pathologies.<sup>13</sup> En effet, la présence de nombreux récepteurs à leur surface fait d'elles de réels senseurs détectant la moindre variation du milieu, indiquant alors le besoin de réponse active ou de retour à l'équilibre.<sup>14,15</sup>

Dans le cadre de la neuroinflammation, l'activation des microglies s'accompagne d'un changement de leur morphologie. Elles transitent d'une structure présentant un corps mince arboré de longs bras ramifiés vers un squelette hyper-ramifié s'apparentant à une forme amiboïde (Figure 2).<sup>16</sup>

<sup>13</sup> Augusto-Oliveira, M.; Arrifano, G. P.; Lopes-Araújo, A.; Santos-Sacramento, L.; Takeda, P. Y.; Anthony, D. C.; Malva, J. O.; Crespo-Lopez, M. E. *Cells* **2019**, *8* (10).

<sup>14</sup> Liu, H.; Leak, R. K.; Hu, X. *Stroke Vasc. Neurol.* **2016**, *1*, 12.

<sup>15</sup> Benarroch, E. E. *Neurology* **2013**, *81* (12), 1079–1088.

<sup>16</sup> Graeber, M. B. *Science (1979)* **2010**, *330*, 783–788.

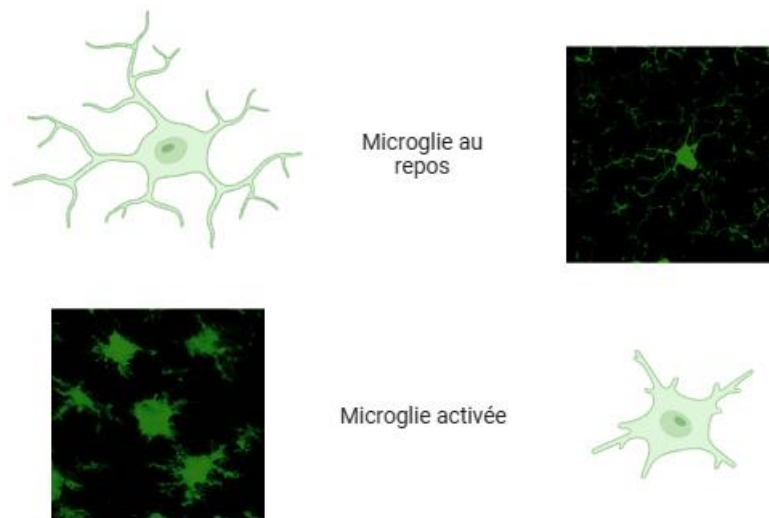


Figure 2. Représentation des différents états de la microglie

Ce changement s'accompagne d'un phénomène dit de polarisation de ces microglies, mettant en avant leur rôle pivot. En effet, lors de leur stimulation, ces dernières quittent leur statut de quiescence (M0) et se polarisent en macrophages de types M1 ou M2 possédant des propriétés respectives pro- et anti-inflammatoires.<sup>17</sup> Il existe en réalité 8 phénotypes de ces microglies activées.<sup>9</sup> Cependant, la schématisation simplifiée représentée par les appellations de types M0, M1, et M2, permet d'adopter une vision globale de ce processus de neuroinflammation tout en restant fidèle à son déroulement.

Ainsi, lors de la polarisation des microglies M0, le phénotype systématiquement activé se trouve être celui de type M1. Les microglies de ce type détiennent un rôle central dans la défense contre les pathogènes et les cellules tumorales. Leur activation, généralement induite par la détection d'espèces moléculaires comme les lipopolysaccharides (LPS) ou encore les interférons gamma ( $\text{IFN}\gamma$ ), génère la libération de messagers promoteurs de l'inflammation (cytokines, chimiokines et espèces réactives à l'oxygène et à l'azote). Le second mode de polarisation de ces microglies M0 se trouve être l'activation de macrophages anti-inflammatoires, soit les microglies de type M2. Ces dernières sont activées de façon alternative et sont induites par la détection de chimiokines (IL-4 et IL-13). Elles tentent alors de répandre une information en faveur du ralentissement de l'inflammation, mettant en avant la réparation des tissus ainsi que l'angiogenèse (naissance de vaisseaux sanguins à partir d'un réseau préexistant) (Figure 3).<sup>17</sup>

<sup>17</sup> Czeh, M.; Gressens, P.; Kaindl, A. M. *Dev. Neurosci.* **2011**, *33* (3–4), 199–209.

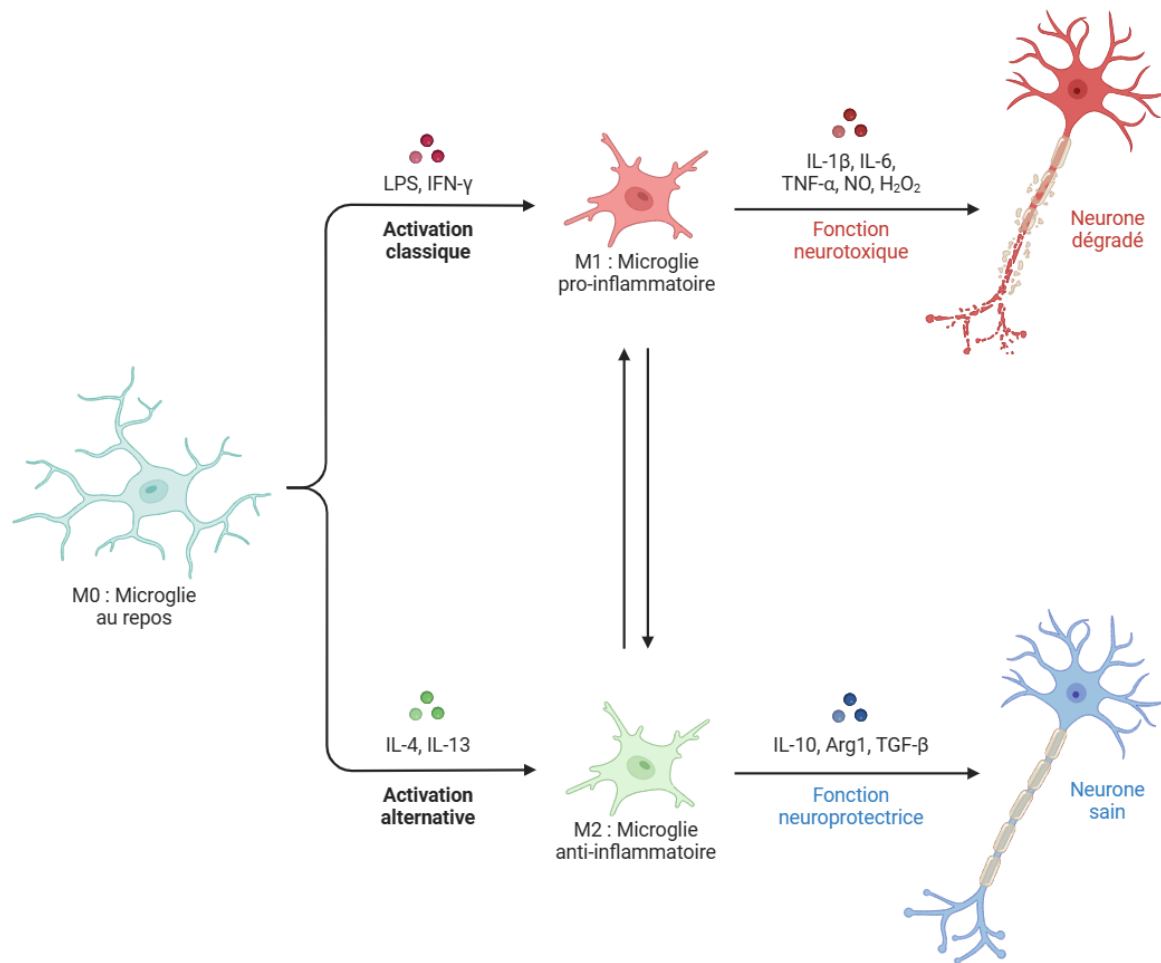


Figure 3. Polarisation des microglies dans un contexte de neuroinflammation

Ainsi, la sur-prolifération des microglies de type M1 dans un cas pathologique génère un ratio M1/M2 élevé empêchant la régulation du système. L'expression déraisonnée de ces messagers pro-inflammatoires suit alors un cercle vicieux à l'origine d'une inflammation chronique, impliquant l'apparition progressive de maladies neurodégénératives.

Ces différentes facettes présentes chez les microglies montrent une fois de plus leur caractère ambivalent pouvant aussi bien s'avérer bénéfique que destructeur pour le système nerveux central. Elles semblent par conséquent jouer un rôle crucial dans la neuroinflammation et se situent au centre de nombreuses études dans la recherche de solutions diagnostiques et thérapeutiques.

### III. La microglie : siège de nombreux biomarqueurs ciblant l'exploration et la visualisation de la neuroinflammation

Bien que certaines études tentent de moduler la nature pro- ou anti-inflammatoire des microglies, cet axe de recherche reste tout de même très controversé.<sup>18,19</sup> Parallèlement, certains chercheurs visent à étudier les différentes espèces biologiques présentes chez ces dernières afin de comprendre au mieux le fonctionnement de ces pathologies. De ce fait, ces études permettent de souligner le potentiel de plusieurs cibles à la fois dans la recherche de nouveaux traitements mais également dans la découverte de compagnons diagnostic des maladies neurodégénératives.

#### A. Les cibles connues de la neuroinflammation

Il est ainsi possible de retrouver parmi les cibles les plus connues de ces cellules gliales la protéine translocatrice TSPO, les récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>2</sub>, les récepteurs purinergiques P2X<sub>7</sub> et P2Y<sub>12</sub>, ou encore la cyclooxygénase COX-2.<sup>20</sup> Malgré les nombreuses explorations effectuées à leur sujet sur le développement de radiotraceurs, ces dernières se sont avérées infructueuses. Par conséquent, ces résultats jugés insuffisants nous incitent à nous tourner vers l'étude de cibles plus récentes présentant un fort potentiel d'exploration et de visualisation de la neuroinflammation : c'est le cas d'IDO et de TDO, enzymes de la voie de signalisation du tryptophane.

#### B. IDO et TDO : nouvelles cibles de la neuroinflammation

L'Indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) et la Tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO) sont des enzymes dont l'implication dans les maladies neurodégénératives n'a que récemment été étudiée.<sup>21,22</sup> Elles participent au processus de neuroinflammation *via* leur surexpression menant à la formation de molécules neurotoxiques, ou favorisant l'échappement immunitaire.<sup>23,24</sup> Par conséquent IDO et TDO, localisées au sein des microglies, représenteraient des cibles judicieuses pour imager la neuroinflammation.

<sup>18</sup> Tang, Y.; Le, W. *Mol. Neurobiol.* **2016**, *53* (2), 1181–1194.

<sup>19</sup> Song, G. J.; Suk, K. *Front. Aging Neurosci.* **2017**, *9*, 139.

<sup>20</sup> Beaino, W.; Janssen, B.; Vugts, D. J.; de Vries, H. E.; Windhorst, A. D. *Clin. Exp. Immunol.* **2021**, *206* (3), 282–300.

<sup>21</sup> a) Duan, Z.; Zhang, S.; Liang, H.; Xing, Z.; Guo, L.; Shi, L.; Du, L.; Kuang, C.; Takikawa, O.; Yang, Q. *Signal Transduction Targeted Ther.* **2020**, *5* (1). b) Chen, Y.; Stankovic, R.; Cullen, K. M.; Meininger, V.; Garner, B.; Coggan, S.; Grant, R.; Brew, B. J.; Guillemin, G. J. *Neurotoxic. Res.* **2010**, *18* (2), 132–142. c) Mazarei, G.; Leavitt, B. R. *J. Huntington's Dis.* **2015**, *4* (2), 109–118.

<sup>22</sup> Breda, C.; Sathyaikumar, K. V.; Idrissi, S. S.; Notarangelo, F. M.; Estranero, J. G.; Moore, G. G. L.; Green, E. W.; Kyriacou, C. P.; Schwarcz, R.; Giorgini, F. *P.N.A.S.* **2016**, *113* (19), 5435–5440.

<sup>23</sup> Mezrich, J. D.; Fechner, J. H.; Zhang, X.; Johnson, B. P.; Burlingham, W. J.; Bradfield, C. A. *J. Immunol.* **2010**, *185* (6), 3190–3198.

<sup>24</sup> DiNatale, B. C.; Murray, I. A.; Schroeder, J. C.; Flaveny, C. A.; Lahoti, T. S.; Laurenzana, E. M.; Omiecinski, C. J.; Perdew, G. H. *Toxicol. Sci.* **2010**, *115* (1), 89–97.

En résumé, les maladies neurodégénératives semblent dépendre d'une réponse neuroinflammatoire démesurée faisant intervenir l'activation des microglies dès les premiers instants de la maladie. Ce lien établi entre la neuroinflammation et ces cellules gliales encourage le développement de nouveaux outils de prévention ciblant ces dernières. Il présente ainsi un point d'ancrage dans la recherche d'agents d'imagerie pour le diagnostic précoce de ces maladies en ciblant des marqueurs de ce processus que sont IDO et TDO (Figure 4).

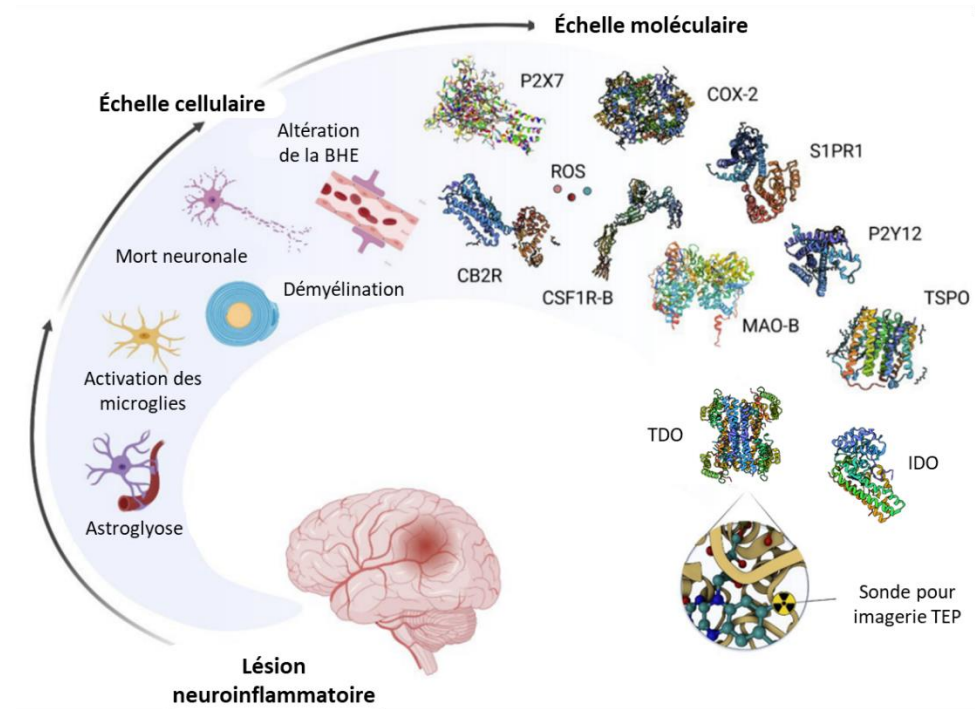


Figure 4. Les biomarqueurs cellulaires et moléculaires de la neuroinflammation

## IV. Introduction à la Tomographie par Émission de Positons

### A. Les techniques d'imagerie moléculaire

L'imagerie moléculaire est une technique de précision permettant simultanément de détecter, localiser, et suivre, les processus biologiques se déroulant au sein d'organismes vivants. Elle regroupe quatre techniques que sont la radiographie en employant les rayons X, l'IRM avec l'application de champs magnétiques, et enfin la TEMP (Tomographie par Émission Mono-Photonique) et la TEP (Tomographie par Émission de Positons) faisant appel à la notion de radioactivité (Figure 5).

Bien que l'IRM soit l'une des techniques les plus utilisées au quotidien, la TEP et la TEMP restent les techniques d'imagerie fonctionnelle les plus sensibles ( $10^{-11}$ - $10^{-12}$  M) et les plus spécifiques.<sup>25</sup> Ces caractéristiques font d'elles les deux techniques d'imagerie les plus avancées à ce jour qui rendent possible la translation directe de leur application au petit animal vers l'humain.<sup>33</sup> Ainsi, elles autorisent à la fois d'étudier et de comprendre les processus physiologiques intervenant lors du développement de pathologies telles que les maladies neurodégénératives.

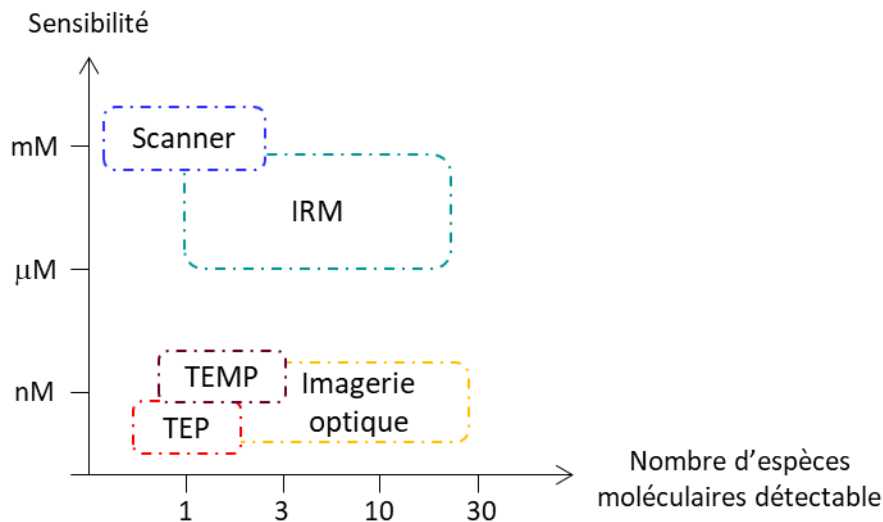


Figure 5. Répartition entre sensibilité et sensibilité des différentes techniques d'imagerie

## B. Principe général de la tomographie par émission de positons

La TEP est une technique apparue dans les années 1950 et repose sur le principe de scintigraphie : technique non invasive détectant la dégradation d'isotopes radioactifs, également appelés radionucléides. Cette technique d'analyse fonctionnelle et quantitative permet le suivi de pathologies allant de leur diagnostic à la vérification post-traitement de la santé du patient, en passant par l'étude d'efficacité du traitement. Elle nécessite l'utilisation de radioéléments produits par un cyclotron ensuite employés dans le radiomarquage du traceur d'intérêt injecté au patient. La distribution de ce radiotraceur au travers des différents tissus du corps humain s'effectue de façon concomitante avec un processus de désintégration du noyau radioactif. Cette désintégration émet dans un très court espace de temps des rayons de hautes énergies, appelés photons. Ces derniers seront alors détectés et retranscrits sous le format d'images tridimensionnelles, où l'intensité du signal corrèle avec la concentration en radionucléide (Figure 6).

<sup>25</sup> Cassidy, P. J.; Radda, G. K. *J. R. Soc. Interface*, **2005**, 2 (3), 133–144.

Par conséquent, l'emploi de la TEP avec son radiotracer permet aux cliniciens d'effectuer une cartographie du cerveau grâce à la présence de points chauds. Ces zones démarquées autorisent ainsi à mettre en évidence la présence d'anomalies dans le cadre de la neuroinflammation.<sup>26</sup> Pour finir, le couplage de cette technique avec un scanner, appelé TEP-scan, permet à la fois d'obtenir des images métaboliques et anatomiques précises du patient étudié.

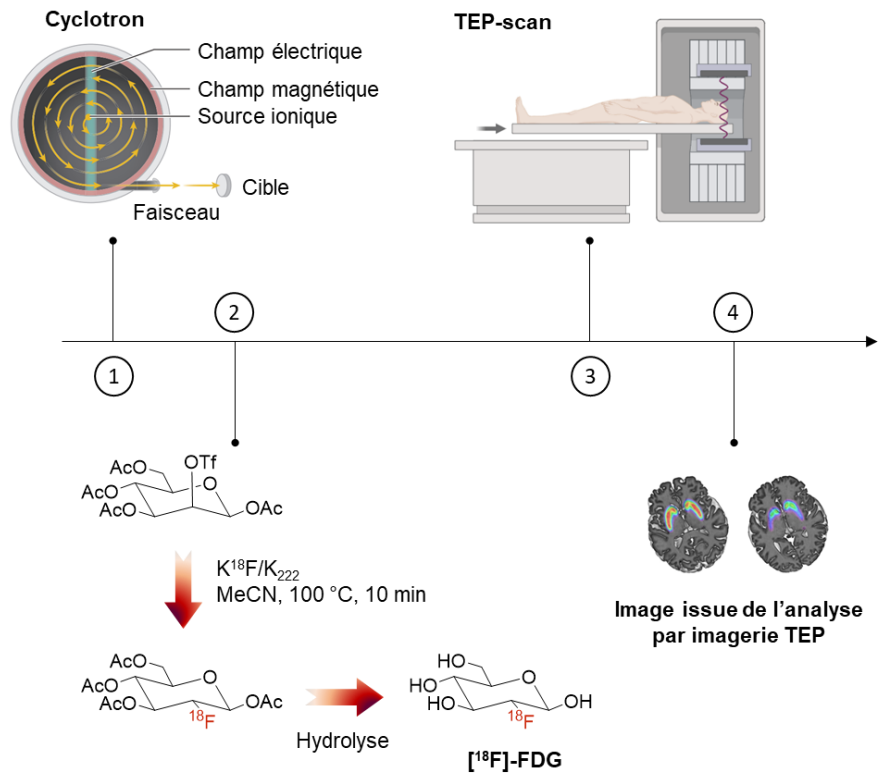
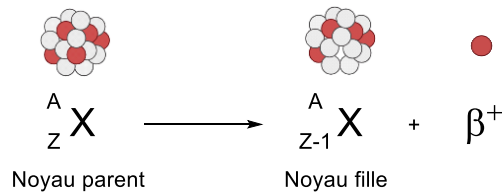


Figure 6. Frise chronologique d'une analyse par imagerie TEP avec l'exemple du  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  ; 1) Génération du fluor 18 radioactif au sein du cyclotron ; 2) Radiomarquage du précurseur (exemple avec le  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ ) ; 3) Analyse TEP ; 4) Production d'images tridimensionnelles par localisation de points chauds (concentrés en  $^{18}\text{F}$ )

### 1. Notions de physique sur la tomographie par émission de positons

L'émission de photons, captée grâce à un détecteur circulaire placé autour du patient, provient d'un phénomène d'annihilation se produisant suite à la rencontre d'un électron avec un positon libéré par le noyau radioisotopique. En effet, les isotopes parents présentant un excès de protons au sein de leur noyau tendent à se stabiliser par décomposition radioactive. Cette décomposition donne par la suite naissance à un noyau fille plus stable accompagné de l'émission d'une particule  $\beta^+$  (Équation 1).

<sup>26</sup> Hooker, J. M.; Carson, R. E. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **2019**, *21*, 551–581.



Équation 1. Décomposition radioactive d'un élément radioactif par émission d'une particule  $\beta^+$

Cette particule relarguée, décrite par le symbole  $\beta^+$  (ou  $e^+$ ), est également appelée positon et présente un faible temps de vie dans un milieu enrichi en électrons comme le tissu humain. Ce positon présente ainsi une capacité moyenne de déplacement comprise entre  $10^{-1}$  et  $10^{-2}$  cm avant de rencontrer l'électron complémentaire à l'origine de leur conversion énergétique. De l'annihilation provoquée par la rencontre de ces deux particules émanent ainsi deux rayons  $\gamma$  de haute énergie (511 keV), dénommés photons (Figure 7). Par conséquent, cette forte intensité de rayonnement leur permet de pénétrer les nombreuses couches de l'enveloppe corporelle avant d'atteindre le détecteur.<sup>27</sup>

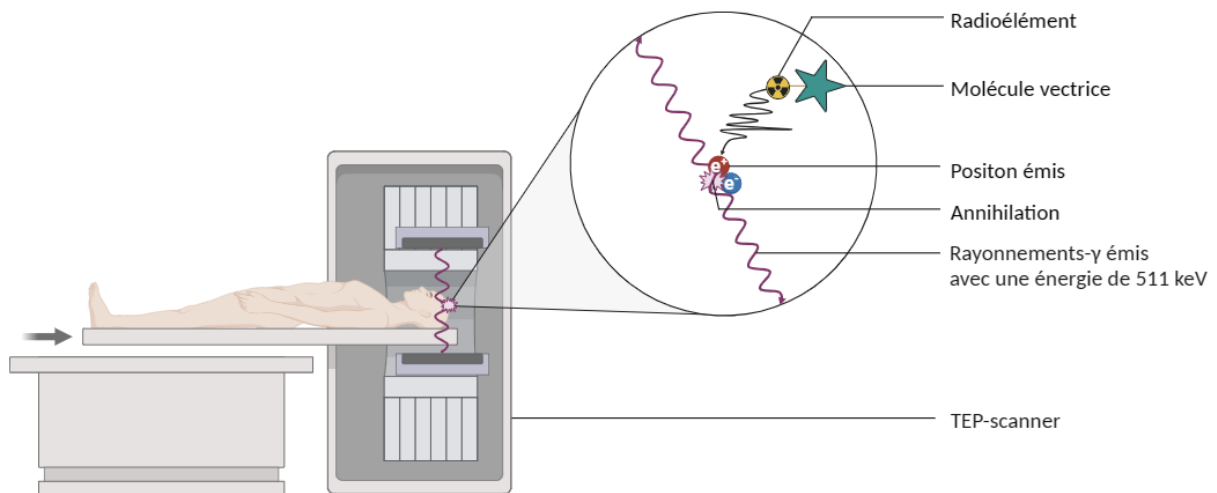


Figure 7. Principe physique de la Tomographie par Émission de Positons

Ainsi, dans l'optique de synthèse d'un radiotraceur, il est primordial de sélectionner judicieusement le radionucléide à employer en fonction des besoins pharmacologiques et des circonstances de radiomarquage (distance du cyclotron).

### C. Sélection et insertion du radionucléide

Dans le cadre de l'imagerie TEP, plusieurs radioéléments sont à disposition et se différencient principalement par leur temps de demi-vie, leur type de désintégration, ainsi que par l'énergie maximale libérée lors de cette dernière (Tableau 1).

<sup>27</sup> Cherry, S. R.; Dahlbom, M. PET: Physics, Instrumentation, and Scanners. In *PET*; Springer: New York, **2006**; pp 1–117.

Les principaux radioéléments employés en imagerie TEP présentent des temps de demi-vie variant entre 2 minutes ( $^{15}\text{O}$ ) et 4,2 jours ( $^{124}\text{I}$ ). Ces derniers sont alors choisis selon le besoin et l'application. En effet, l'isotope 15 de l'oxygène trouve son utilité principale dans la mesure de débit du flux sanguin,<sup>28</sup> tandis que le l'iode-124 trouve son application dans l'étude de cancers de la thyroïde.<sup>29</sup> Par ailleurs, il est à noter que pour les éléments présentant une masse molaire au-delà de celle du fluor 18, nous observons l'apparition d'un phénomène de capture d'électron en plus de l'émission d'un positon. La capture de cet électron par l'un des protons présents au sein du noyau libère alors un neutron ainsi qu'un rayon X pouvant être à l'origine de résultats faussés. Cependant, les radionucléides de masse inférieure à celle du  $^{18}\text{F}$  présentent des temps de demi-vie faibles comme l'oxygène-15 et l'azote-13 avec des valeurs respectives de 2 et 10 min.

Ainsi, la sélection du radionucléide doit prendre pour appui certains points cruciaux :

- La disponibilité du radionucléide.
- Ses caractéristiques physiques (temps de demi-vie et type de désintégration).
- Et ses inconvénients d'un point de vue radiochimique (complexité de synthèse et de radiomarquage).

Tableau 1. Radionucléides les plus communément employés pour l'imagerie TEP et leurs caractéristiques physiques

| Nucléide         | Temps de demi-vie | Type d'émission                                                | Énergie maximale (MeV) |
|------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------|
| $^{11}\text{C}$  | 20,4 min          | $\beta^+$ (100%)                                               | 0,97                   |
| $^{13}\text{N}$  | 10 min            | $\beta^+$ (100%)                                               | 1,20                   |
| $^{15}\text{O}$  | 2 min             | $\beta^+$ (100%)                                               | 1,74                   |
| $^{18}\text{F}$  | 109,8 min         | $\beta^+$ (97%) / capture d'électrons (3%)                     | 0,64                   |
| $^{64}\text{Cu}$ | 12,7 h            | $\beta^+$ (17%) / capture d'électrons (44%)<br>$\beta^-$ (39%) | 0,66                   |
| $^{68}\text{Ga}$ | 67,7 min          | $\beta^+$ (89%) / capture d'électrons (11%)                    | 1,90                   |
| $^{76}\text{Br}$ | 16,2 h            | $\beta^+$ (56%) / capture d'électrons (44%)                    | 4,00                   |
| $^{124}\text{I}$ | 4,2 j             | $\beta^+$ (23%) / capture d'électrons (77%)                    | 2,14                   |

<sup>28</sup> Manabe, O.; Naya, M.; Aikawa, T.; Yoshinaga, K. *Ann. Nucl. Cardiol.* **2019**, 5 (1), 69–72.

<sup>29</sup> Freudenberg, L. S.; Jentzen, W.; Stahl, A.; Bockisch, A.; Rosenbaum-Krumme, S. J. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2011**, 38 (Suppl. 1) 48–56.

## 1. Le fluor 18

Bien que l'usage de chaque radionucléide soit fonction de son champ d'application ainsi que des circonstances de l'étude, le fluor 18 se montre comme étant le meilleur compromis. En effet, bien que la nature de sa désintégration ne s'effectue pas entièrement sous forme de positons, son pourcentage d'émission de ces derniers reste tout de même très majoritaire. De plus, son temps de demi-vie de 110 min est source de plusieurs avantages :

- Celui de pouvoir procéder à la radiosynthèse de molécules plus complexes.
- Celui de mener son étude *in vivo* sur des temps plus longs.
- Et celui, d'un point de vue logistique, de pouvoir être transporté depuis le cyclotron vers le centre d'analyses le plus proche sans nécessiter la présence de ce dernier sur site.

Pour terminer, l'énergie maximale de son positon émis étant la plus basse de toutes, elle permet la recomposition d'images de haute résolution. En effet, ce faible niveau d'énergie se traduit par une échelle de déplacement limitée du positon avant de rencontrer son électron complémentaire.

Par ailleurs, le fluor est connu pour être un isostère de l'hydrogène. De surcroît, la liaison C-F représente la liaison organique la plus forte avec une énergie de liaison s'élevant à 105,4 kcal.mol<sup>-1</sup>. Par conséquent, cette stabilité de liaison permet d'apporter des améliorations, tant sur le plan de la métabolisation que sur la biodisponibilité de molécules actives.<sup>30</sup>

Ainsi, outre l'emploi universel du fluor 18 en tant que radioélément de référence pour l'imagerie TEP, ce dernier présente les propriétés les plus favorables à ce type d'imagerie et la meilleure option de synthèse de molécules bioactives/ligands dans le cadre de notre projet. Pour cause, parmi les radiotraceurs actuels les plus réputés et employés dans les centres d'imagerie se trouvent le <sup>18</sup>F-FDG, le <sup>18</sup>F-DOPA, et la <sup>18</sup>F-Choline (Figure 8).

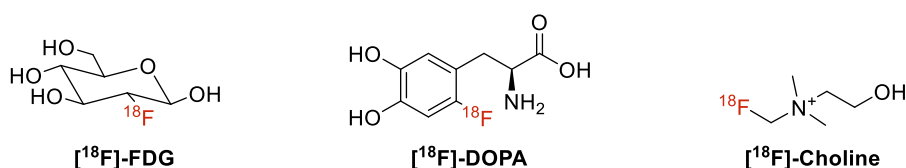
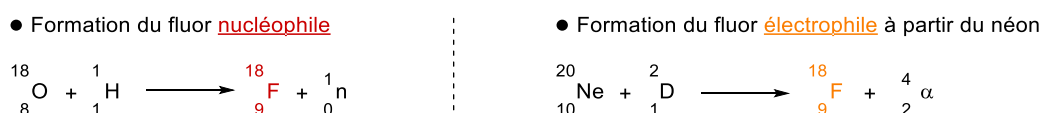


Figure 8. Structures chimiques des radiotraceurs les plus connus, employés pour la tomographie par émission de positons

<sup>30</sup> Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2018**, 61 (14), 5822–5880.

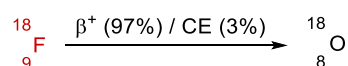
### a. Production et décomposition du fluor 18

Le fluor 18 est un radioélément habituellement généré à partir d'eau enrichie en oxygène 18 ( $[^{18}\text{O}]\text{-H}_2\text{O}$ ) selon la réaction donnée dans l'équation 2. Le bombardement de protons ( $^1\text{H}$ ) sur cette solution, appelée cible, devient alors la source d'ions fluorures  $^{18}\text{F}^-$  nucléophiles. Il existe également la possibilité de procéder à un radiomarquage par voie électrophile en présence de fluor 18. Cependant, ce dernier requiert l'usage de  $[^{18}\text{O}]\text{-O}_2$ , provoquant la formation de fluor radioactif sous la forme de gaz  $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$  ; Une production qui peut également s'effectuer par l'irradiation du néon à l'aide de deutérons (Équation 2).<sup>31</sup>



Équation 2. Réactions nucléaires de formation de fluor 18 nucléophile et électrophile

À l'inverse, la désintégration du  $^{18}\text{F}$  se déroule au travers de l'émission de positons  $\beta^+$  et d'une capture d'électron (CE) pour à nouveau former l'isotope de départ de l'oxygène ( $^{18}\text{O}$ ) (Équation 3).<sup>32</sup>



Équation 3. Décomposition du fluor 18

### b. Les voies d'insertion du fluor

#### i. Insertion du fluor 18 par voie électrophile

L'insertion du fluor 18 électrophile est une technique aujourd'hui peu répandue ne connaissant qu'un faible nombre de possibilités réactionnelles. Sa production sous la forme  $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$  permet par la suite l'accès à des agents de fluoration électrophiles sous la forme de dérivés  $\text{O-}^{18}\text{F}$  comme les hypofluorites, ou encore de sels d'ammonium comme le **Selectfluor**.<sup>33</sup> Les options de radiomarquage électrophile à partir du  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  se sont depuis légèrement élargies et proposent maintenant l'utilisation d'amines ou de dérivés radicalaires avec des gaz nobles comme le xénon (Schéma 1).<sup>34</sup>

<sup>31</sup> Jacobson, O.; Kiesewetter, D. O.; Chen, X. *Bioconjugate Chem.* **2015**, 26 (1), 1–18.

<sup>32</sup> Radioprotection : Radionucléides. *Fiche radionucléides IRSN-INRS*. **2013**.

<sup>33</sup> Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51 (46), 11426–11437.

<sup>34</sup> Preshlock, S.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (2), 719–766.

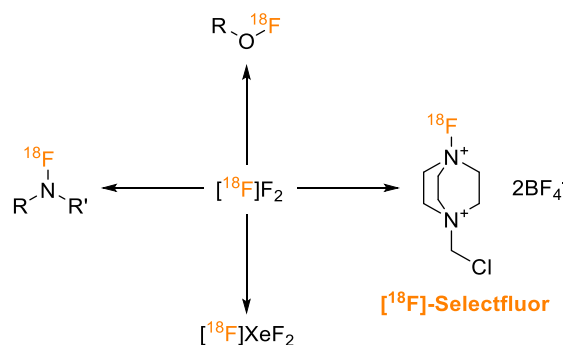


Schéma 1. Exemples d'agents de fluoration électrophiles du  $^{18}\text{F}$  produits à partir  $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-F}_2$

Cette voie électrophile se trouve être limitante en raison de son rendement radiochimique contraignant ne pouvant dépasser la valeur des 50% lors de la production de  $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ . De plus, le caractère oxydant du  $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-F}_2$  amène des risques supplémentaires concernant l'apparition de réactions parasites. Ces limitations en font ainsi la voie de dernier recours en cas d'échec lors des essais de radiomarquage nucléophiles.

## ii. Insertion du fluor 18 par voie nucléophile

Le fluor 18 nucléophile ( $^{18}\text{F}^-$ ) est donc la source de ce radioisotope favorisée par les radiochimistes lors de son insertion sur des espèces aryles ou alkyles. En effet, cette forme de  $^{18}\text{F}$  présente de nombreux atouts tels qu'une facilité de production notable, une aisance de manipulation, ainsi qu'une activité spécifique plus importante que son analogue électrophile.

L'insertion de ce  $^{18}\text{F}^-$  sur des systèmes aromatiques, tels des aryles ou hétéroaryles, peut s'effectuer au travers de divers processus chimiques (Schéma 2).<sup>33</sup> L'une des premières voies réactionnelles existantes menant à son ajout sur des motifs (hétéro)cycliques a été celle de dediazoniation autrement connue sous le nom de réaction de Balz-Schiemann. Cette transformation chimique fait preuve d'un usage disparate chez les radiochimistes, reflétant par conséquent son manque d'efficacité pour les procédés de radiomarquage au  $^{18}\text{F}$ . Ainsi, de nouvelles voies d'insertion du  $^{18}\text{F}^-$  ont été explorées, nous laissant voir naître une multitude d'options.

Des réactions de  $S_NAr$  employant des groupements triméthylammonium ou encore nitro ont alors été proposées, faisant d'elles les voies réactionnelles les plus largement utilisées par la communauté scientifique de radiochimistes. L'usage d'anilines triméthylées présente cependant des inconvénients tels que le risque de fluorodéméthylation. Cette compétitivité avec l'insertion du  $^{18}F^-$  sur le noyau aromatique provoque alors une perte de sélectivité ainsi qu'un abaissement du rendement radiochimique. Bien que cette réaction arbore les conditions de séparation les plus aisées du radiotraceur avec le reste des produits, elle possède cet inconvénient non négligeable dans la synthèse de molécules radiomarquées. Toutefois, il existe également d'autres possibilités de substitution nucléophile aromatique avec le fluor 18 : la substitution de dérivés halogénés, de sels de sulfonium tris-arylés, ou encore de sels d'iodonium. À l'instar des voies de radiomarquage précédentes, cette dernière présente aussi bien des avantages que des inconvénients. En effet, la substitution aromatique nucléophile de sels d'iodonium permet d'obtenir des arènes fluorés difficilement atteignables par voie traditionnelle. Cependant, l'usage d'iodes hypervalents ne permet pas, ou peu, le radiomarquage d'aryles à groupements électrodonneurs en raison de leur rôle désactivant sur l'insertion du fluor.

Pour terminer, l'ensemble de ces réactions de radiomarquage par  $S_NAr$  peut faire appel à l'utilisation de groupements activateurs, de types électroattracteurs, placés en position *ortho* ou *para*.

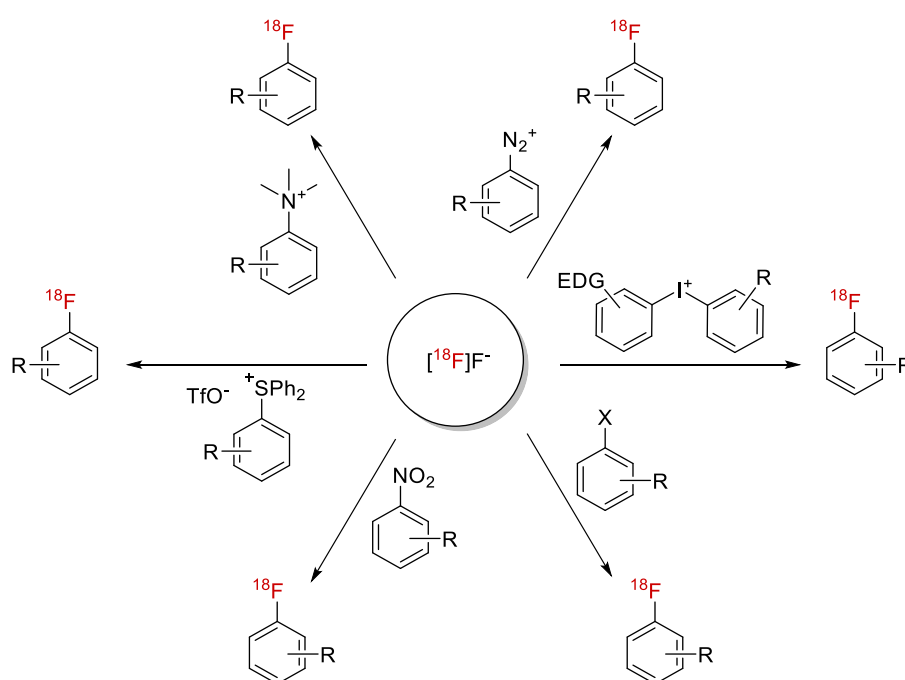
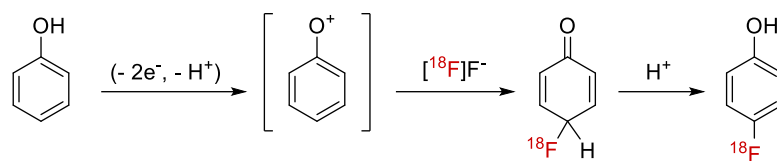


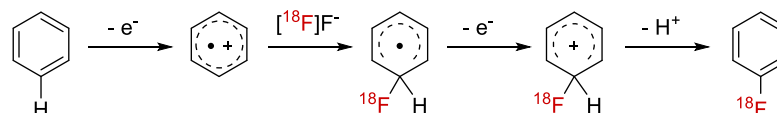
Schéma 2. Voies d'insertion nucléophiles du  $^{18}F$  par  $S_NAr$

Il existe d'autres techniques de radiomarquage plus exotiques telles que la fluoration électrochimique, ou encore des stratégies d'Umpolung (Schéma 3). Ces voies d'insertion du  $^{18}F$  font, de ce fait, l'objet d'un emploi peu fréquent.

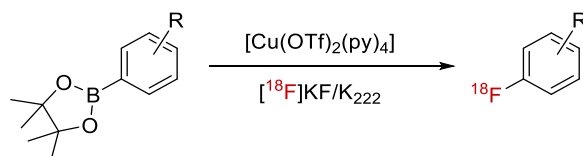
- Voie d'insertion par Umpolung



- Voie électrochimique

Schéma 3. Voies d'insertion nucléophiles atypiques du  $^{18}\text{F}$ 

Pour terminer, la fluoration d'esters boroniques médiée au cuivre, variante du couplage croisé de Chan-Lam, a été mise au point par Buchwald *et al.* permettant le couplage direct entre des atomes de carbone et de fluor. Une technique améliorée par la suite par l'équipe de V. Gouverneur, permettant l'introduction rapide et efficace du  $^{18}\text{F}$  sur des esters boroniques accessibles en présence d'une source de cuivre ( $\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4$ ) ainsi que de  $\text{KF}/\text{K}_{222}$  ( $\text{K}_{222}$  = kryptofix) (Schéma 4). Cette voie de synthèse tolère ainsi une large variété de substrats dont les aryles munis de groupement riches en électrons, ainsi que la substitution en position *ortho* de ces mêmes aryles. Par ailleurs, ce couplage autorise la réaction chimiosélective du fluor nucléophile sur les précurseurs synthétisés, laissant ainsi peu de place aux réactions annexes.<sup>34</sup>

Schéma 4. Insertion du  $^{18}\text{F}$  nucléophile par réaction de couplage sur des esters boroniques

Dans le cadre de notre collaboration avec le Dr Johnny Vercouillie (radiochimiste du laboratoire iBrain situé à Tours) et de notre historique commun au sujet de l'insertion de  $^{18}\text{F}$  nucléophile sur divers hétérocycles,<sup>35</sup> la fonction la plus efficiente observée parmi les précurseurs de ce radiomarquage se trouve être celle de l'ester boronique. Par conséquent, cette technique d'insertion du  $^{18}\text{F}$  sera employée au cours des radiomarquages opérés dans les parties suivantes (*cf.* Chapitre 1).

<sup>35</sup> Elie, J. Développement de Médicaments Radiopharmaceutiques Fluorés Pour l'exploration En Imagerie Moléculaire TEP de La Neuroinflammation, Université d'Orléans, Orléans, **2016**.

## V. État de l'art des radiotraceurs fluorés pour IDO et/ou TDO

Bien que le [ $^{11}\text{C}$ ]-AMT ait largement été étudié sur IDO dans le cadre d'études cliniques menées sur des tumeurs, ce traceur marqué au carbone-11 présente deux défauts conséquents : une radiosynthèse multi-étapes ainsi qu'un temps de demi-vie très court (20 min) (Figure 9).<sup>36,37</sup> Par conséquent, la recherche de traceurs au sujet de ces deux enzymes s'est majoritairement focalisée sur la conception de produits fluorés avec son isotope 18. Pour cause, sa durée de demi-vie de 110 min et de son caractère lipophile semblent afficher de précieux atouts pour la conception de radiotraceurs adressés au cerveau.

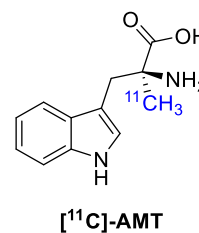


Figure 9. Structure du [ $^{11}\text{C}$ ]-AMT

Dix-sept radiotraceurs fluorés ciblant IDO ou TDO sont donc présents dans la littérature, dont seize dérivent de la structure chimique du tryptophane (Figure 10).<sup>38,39,40</sup> Cependant, la majorité de ces sondes fluorées souffre soit d'une synthèse multi-étape à faible rendement, soit d'une défluoration *in vivo* entraînant une accumulation potentielle du fluor dans les os. Pour exemple, l'analogue de l'**Epacadostat (L17)**, composé connu pour ses propriétés fortement inhibitrices d'IDO, présente la contrainte d'une radiosynthèse de trois étapes impliquant un temps d'expérience total de 90 min. Cette synthèse chronophage mène par conséquent à l'obtention d'un faible rendement radiochimique, rendant compliqué le projet d'une production et d'un emploi à plus grande échelle. Pour sa part, le produit indolique C-3 arylé **L16** possède une bonne capacité de distribution au cerveau ainsi qu'une stabilité *in vivo* satisfaisante. Cependant, ce dernier détient une  $\text{IC}_{50}$  de 850 nM, trop élevée pour assurer une excellente sélectivité du radioligand lors d'études *in vivo*. Par ailleurs, la famille chimique issue du tryptophane contient *à fortiori* des composés se présentant comme substrats de l'une ou des deux enzymes, visant principalement à l'étude fonctionnelle des pathologies observées et non leur diagnostic.

<sup>36</sup> Juhász, C.; Chugani, D. C.; Muzik, O.; Wu, D.; Sloan, A. E.; Barger, G.; Watson, C.; Shah, A. K.; Sood, S.; Ergun, E. L.; Mangner, T. J.; Chakraborty, P. K.; Kupsky, W. J.; Chugani, H. T. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2006**, *26* (3), 345–357.

<sup>37</sup> Juhász, C.; Muzik, O.; Chugani, D. C.; Chugani, H. T.; Sood, S.; Chakraborty, P. K.; Barger, G. R.; Mittal, S. *J. Neuro-Oncol.* **2011**, *102* (3), 409–415.

<sup>38</sup> John, F.; Muzik, O.; Mittal, S.; Juhász, C. *Mol. Imaging Biol.* **2020**, *22* (4), 805–819.

<sup>39</sup> Qiao, Z.; Mardon, K.; Stimson, D. H. R.; Migotto, M. anne; Reutens, D. C.; Bhalla, R. *Nucl. Med. Biol.* **2020**, *84–85*, 1–10.

<sup>40</sup> Huang, X.; Gillies, R. J.; Tian, H. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* **2015**, *58* (4), 156–162.

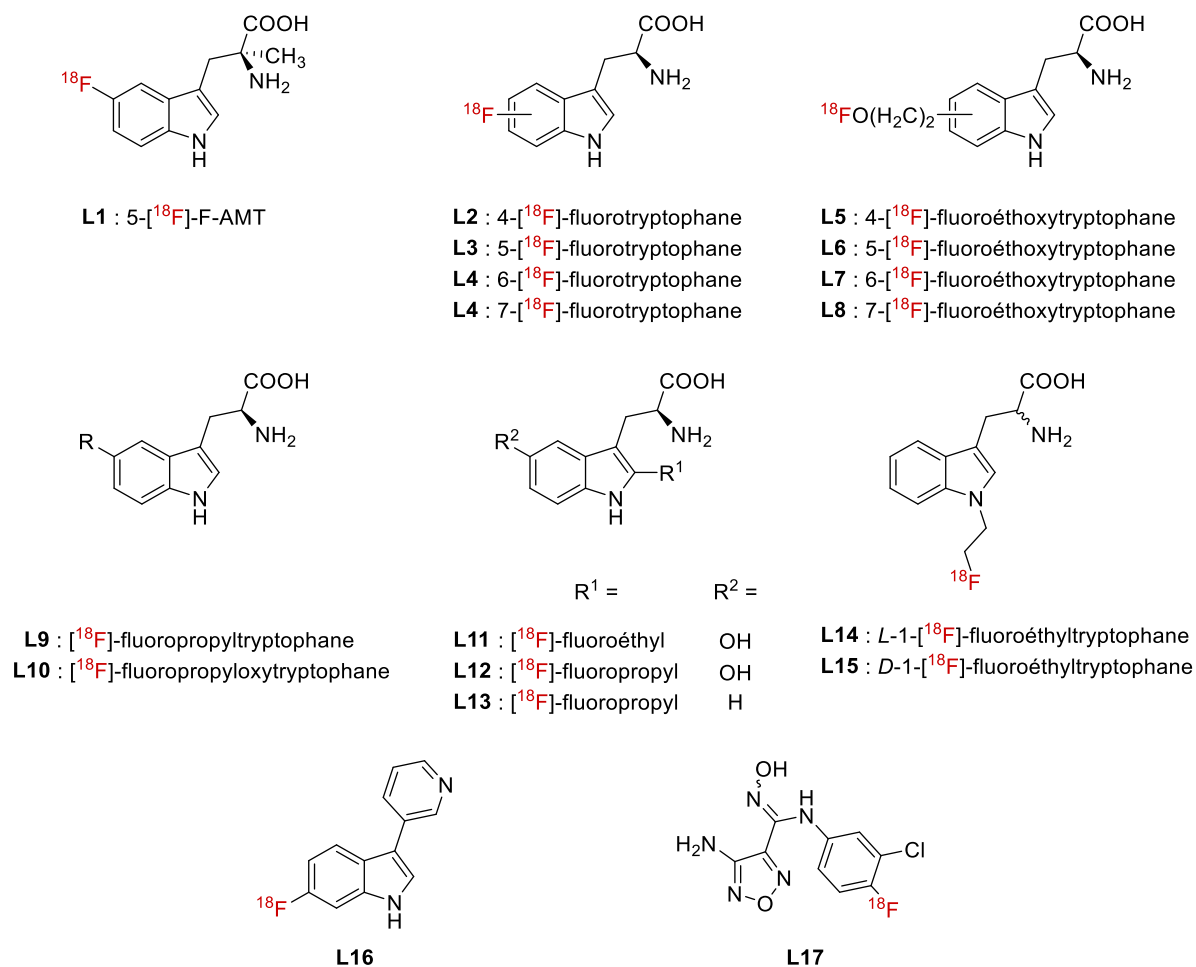


Figure 10. Liste des radioligands fluorés existants pour IDO ou TDO

Ainsi, étant donné le manque d'outils diagnostics, la recherche de radioligands adéquats répondant à ce besoin devient une priorité. C'est pourquoi, le projet de mise au point d'un radiotraceur fluoré ciblant des systèmes biologiques précis de la neuroinflammation tels qu'IDO et/ou TDO peut s'avérer être un réel atout pour le dépistage de maladies liées au système nerveux central.

## VI. Mise au point d'un cahier des charges pour la synthèse de radiotraceurs

### A. Définition et présentation des différents types de radiotraceurs

Un radiotraceur correspond à la combinaison d'une molécule vectrice, appelée ligand, et d'un radionucléide greffé sur cette dernière émettant des rayonnements dus à sa décomposition radioactive. C'est ainsi que le couplage de ces deux entités permet de générer des images tridimensionnelles de haute résolution autorisant simultanément la détection et la localisation d'un processus biologique ciblé.

Il est possible de retrouver plusieurs types de sondes au sein de cette famille des radiotraceurs. En effet, les radioligands, les peptides marqués, et pour finir les radiométaux chélatés sont autant d'espèces possibles appartenant à cette famille des radiotraceurs (Figure 11).<sup>41</sup> En revanche, l'objectif de notre étude étant la conception de petites molécules affines des enzymes IDO et/ou TDO, l'unique choix de sonde s'offrant à nous a été celui des radioligands.

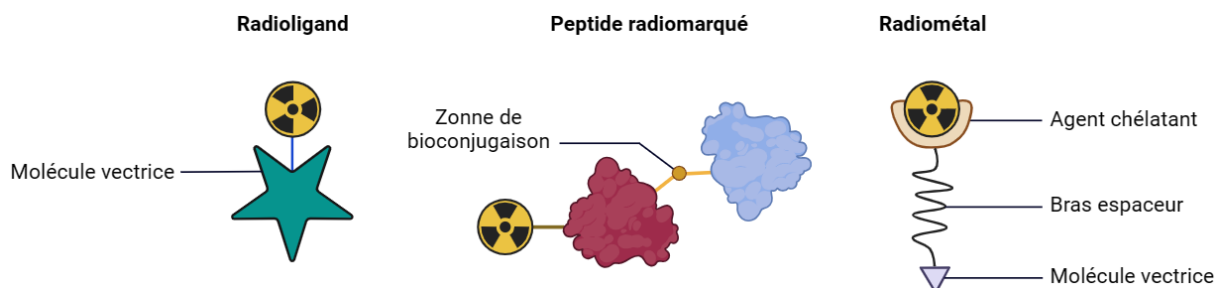


Figure 11. Représentation des différentes formes de radiotraceurs possibles

## B. Les points requis pour la conception d'un radiotraceur du SNC

Bien que l'élément clé dans la conception d'un radiotraceur soit l'insertion de l'isotope radioactif, le vecteur sur lequel ce dernier est inséré nécessite de remplir un ensemble de critères chimiques, biochimiques, et pharmacologiques.

### 1. Les ligands réversibles

Tout d'abord, le caractère principal de notre étude est celui de conceptualiser un radioligand fluoré, réversible, et qui présentera une affinité intense avec l'enzyme cible tout en pouvant s'extraire du site actif. En effet, nous ne souhaitons en aucun cas observer de modifications structurales du site actif. Ainsi, nous cherchons à faire la découverte d'un ligand présentant un bon équilibre entre sa forme libre  $[R^*]$  et sa forme complexée  $[R^*E]$ , avec une constante de dissociation ( $K_d$ ) à l'échelle nanomolaire voire subnanomolaire (Figure 12). Pour atteindre ces valeurs de  $K_d$ , notre radioligand nécessite alors de présenter une cinétique de complexation plus forte que celle de sa décomplexation.<sup>42</sup>

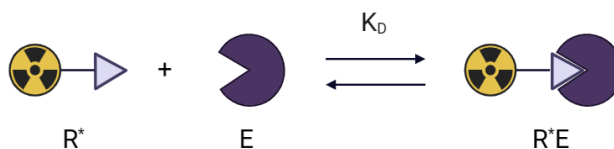


Figure 12. Équilibre de formation du complexe entre le radioligand ( $R^*$ ) et l'enzyme cible (E)

<sup>41</sup> Rong, J.; Haider, A.; Jeppesen, T. E.; Josephson, L.; Liang, S. H. *Nat. Commun.* **2023**, *14* (1), 1–23.

<sup>42</sup> Pike, V. W. *Curr. Med. Chem.* **2016**, *23* (18), 1818–1869.

Cependant, la forte affinité du ligand peut impliquer des conséquences indésirables telles qu'une faible d'émission du pic de radioactivité dans la zone riche en cible biologique, ainsi qu'une cinétique d'évacuation plus lente du milieu. Ces effets indésirables sont induits par un temps plus long pour atteindre le point d'équilibre, demandant alors un temps d'analyse prolongé.

La conception de ces molécules biodisponibles implique également de respecter trois points majeurs que sont une forte sélectivité/spécificité, des paramètres radiochimiques acceptables, et enfin une bonne pharmacocinétique.

## 2. La barrière hémato-encéphalique : un élément clé dans la conception de molécules ciblant le SNC

L'un des plus gros challenges présents dans la confection de molécules bioactives adressées au SNC est celui du passage de la BHE. En effet, parmi l'ensemble des candidat-médicaments soumis aux tests cliniques seuls 8% parviennent à relever avec succès ce défi.<sup>43</sup>

La barrière hémato-encéphalique joue pour rôle principal celui d'agent protecteur et régulateur du système nerveux central. Munie de multiples agents de transport, elle détient le contrôle sur l'intégration et l'expulsion des différentes molécules se présentant à sa surface. Ces dernières font alors face à deux modes possibles de pénétration de la BHE : le transport transcellulaire et paracellulaire (Figure 13). Les jonctions serrées et adhérentes faisant office de « pont » entre les cellules endothéliales de la BHE constituent l'unique mode de transport paracellulaire existant. Elles permettent par conséquent seulement aux molécules hydrosolubles et de petite taille de se frayer un chemin.<sup>44</sup>

Parallèlement, le passage de la BHE par voie transcellulaire se trouve être médié de plusieurs façons dont la diffusion passive, la prise en charge par des transporteurs, et la transcytose à récepteurs ou par adsorption (transports vésiculaires différant par leur mode d'interaction).

---

<sup>43</sup> Kola, I.; Landis, J. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2004**, *3*, 711–716.

<sup>44</sup> Wu, D.; Chen, Q.; Chen, X.; Han, F.; Chen, Z.; Wang, Y. *Sig. Transduct. Target. Ther.* **2023**, *8*, 217–243.

• Voie transcellulaire

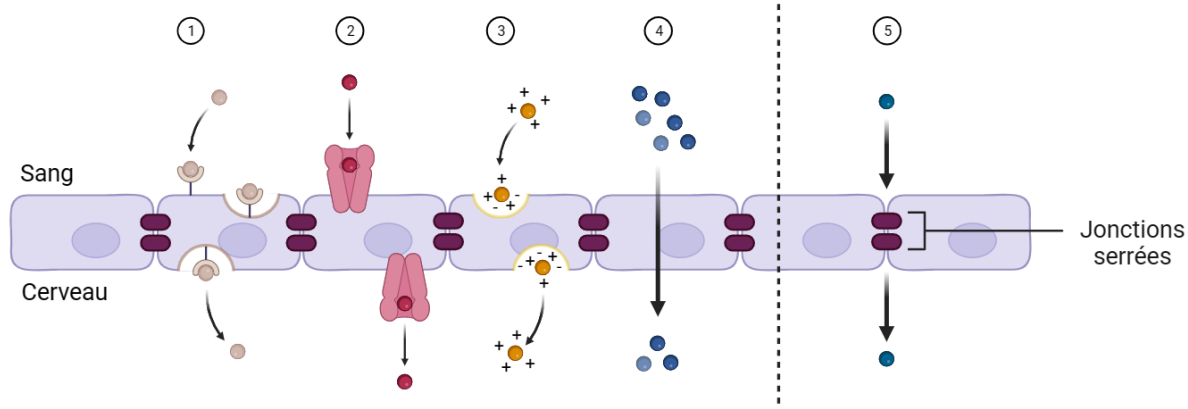


Figure 13. Les voies de transport para- et transcellulaire de la barrière hémato-encéphalique ; 1) Transcytose médiée par des transporteurs ; 2) Pompes à efflux ; 3) Transcytose par adsorption ; 4) Transport par voie lipophile ; 5) Transport par voie aqueuse

La voie de diffusion la plus commune empruntée par les molécules administrées est la voie passive. Il est par conséquent de l'ordre général d'adopter au mieux certaines caractéristiques dans la conception de molécules perméables.<sup>45,46</sup> Les propriétés physicochimiques visant à accroître ce potentiel de perméabilité peuvent ainsi être listées de la façon suivante :

- Une masse molaire < 500 Da.
- Un nombre d'hétéroatomes < 9 (N, O, S, P, et halogènes).
- Un nombre d'atomes donneurs de liaisons hydrogène < 3.
- Un logP compris entre 2 et 5
- Un logD<sub>7,4</sub> compris entre 2 et 5.
- Une polarité de surface < 90 Å<sup>2</sup>.
- Un pK<sub>a</sub> du site le plus basique < 9,5.

Nous prendrons donc en compte l'ensemble de ces critères en temps utile dans les parties dédiées à la synthèse de molécules (radio)médicinales présentées ci-après.

### 3. Évaluation des paramètres de radiosynthèse

L'intérêt porté à l'effort de synthèse pour le radiomarquage trouve également sa place parmi les points centraux à étudier. En effet, bien que l'insertion du radionucléide fluoré ne se déroule qu'au travers d'une seule étape réactionnelle, certains radioligands peuvent faire appel à des transformations tardives. Ces modifications structurales supplémentaires induisent alors une chute exponentielle de l'activité spécifique du radiotraceur.

<sup>45</sup> McCluskey, S. P.; Plisson, C.; Rabiner, E. A.; Howes, O. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2020**, 47 (2), 451–489.

<sup>46</sup> Hitchcock, S. A.; Pennington, L. D. *J. Med. Chem.* **2006**, 49 (26), 7559–7583.

## VII. Objectifs de l'étude

L'objectif général de ce projet a été établi autour de la conception de radiotraceurs marqués au fluor 18 ciblant IDO et/ou TDO, acteurs de la neuroinflammation. Dans le cadre d'une découverte confirmée par une série d'études précliniques et cliniques, ces derniers pourraient *in fine* trouver une application diagnostique. Ainsi, ce radiotraceur permettrait le dépistage précoce de maladies neurodégénératives apparaissant par suite d'une neuroinflammation incontrôlée.

C'est dans cette optique de recherche que nous avons eu pour objectif premier d'amorcer ce projet par la conception de molécules fluorées de référence. Ces travaux permettront d'établir un test enzymatique de référence, fiable et uniforme, grâce à la synthèse de molécules connues pour leur forte affinité/inhibition sur les enzymes IDO et/ou TDO. Cette première partie évoquée au cours du chapitre 1 de ce manuscrit nous permettra de faire la découverte de pistes structurales intéressantes appelant à être explorées.

Dans un second temps, l'étude de ces différentes pistes sera répartie au sein de trois nouveaux chapitres.

Le premier axe étudié se concentrera sur la synthèse de dérivés moléculaires fluorés issus d'un modèle pharmacologique défini grâce à l'identification de précurseurs prometteurs. Leur synthèse ainsi que l'analyse des relations structure-affinité seront mises en avant au cours du chapitre 2 de cette étude.

Par la suite, une phase de méthodologie de synthèse sera abordée au cours du chapitre 3. Cette dernière est le reflet d'une stratégie menant à la conception de fragments nouveaux pouvant être la source de motifs à fort impact dans la conception de ligands d'IDO et/ou de TDO. En effet, leur emploi durant la synthèse de nos séries chimiques pourrait révéler des structures fortement affines de nos enzymes grâce à leur utilisation en tant que substituant ou isostère de noyaux hétérocycliques.

Pour terminer, le chapitre 4 de ce projet aura pour ambition de valoriser des molécules arborant une structure à fort potentiel mixte voire sélectif de TDO. Ces squelettes s'inspireront d'un inhibiteur réputé d'IDO dont les études complémentaires ont pu montrer qu'une faible variation structurale de ce dernier peut faire balancer sa sélectivité d'une enzyme à l'autre. Il y sera détaillé l'optimisation de la voie de synthèse générale, l'apport des modifications structurales fines, ainsi que leur évaluation biologique.

La clôture de ce document s'effectuera par le biais d'une conclusion générale résumant le dénouement de ce projet de recherche, suivie de l'exposition de perspectives attrayantes offertes par chacune des études y ayant été recensées.

Par ailleurs, à la fin de ce manuscrit seront joints :

- Une partie expérimentale complète retraçant les divers matériels et méthodes, ainsi que les modes opératoires ayant permis d'obtenir et de caractériser l'ensemble des produits.
- Une partie bibliographique.
- Et un document annexe recensant l'intégralité des activités biologiques de nos composés testés.



# CHAPITRE 1

## Synthèse, évaluation et radiomarquage de composés de référence ciblant IDO et/ou TDO



## I. Présentation des enzymes IDO et TDO

### A. Le tryptophane : agent majeur de l'inflammation

Le tryptophane est l'un des 20 acides aminés utiles à la synthèse de protéines (Figure 14). Il est essentiel à notre survie bien qu'il ne représente que 1 à 2% de ceux présents dans notre corps, faisant de lui le résidu protéique le moins abondant.<sup>47</sup>

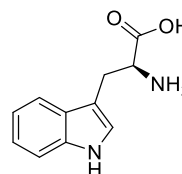


Figure 14. Structure chimique du Tryptophane

Son apport est principalement alimentaire et généralement fortement concentré dans les denrées comme la viande, le riz complet, les œufs ou encore le chocolat. La métabolisation du tryptophane se déroule à 95% *via* la voie kynurénine laissant se répartir les 5% restants entre ses différentes voies secondaires de dégradation sources de neurotransmetteurs (sérotonine et mélatonine) et son utilisation dans la synthèse de protéines (Figure 15).<sup>48</sup>

Le tryptophane est un acide aminé primordial pour le corps humain car il joue un rôle central dans la fonction et la survie cellulaire. Des études menées sur différents types de pathologies ont prouvé qu'un abaissement de sa concentration systémique émet un impact notable sur nos cellules. Pour cause, ce phénomène a pu être observé chez des patients atteints de cancer colorectal,<sup>49</sup> cancers gynécologiques (ex : cancer des ovaires),<sup>50</sup> mélanome malin,<sup>51</sup> cancer du poumon,<sup>52</sup> glioblastome<sup>53</sup> mais également de leucémie à cellules T de l'adulte (ATLL : leucémie fulgurante).<sup>54</sup> Une déplétion en tryptophane dans le milieu cellulaire peut donc générer de graves conséquences sur le bon fonctionnement des cellules.

<sup>47</sup> Klaessens, S.; Stroobant, V.; De Plaen, E.; Van den Eynde, B. J. *Front. Mol. Biosci.* **2022**, 9, 1–26.

<sup>48</sup> Platten, M.; Nollen, E. A. A.; Röhrig, U. F.; Fallarino, F.; Opitz, C. A. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2019**, 18 (5), 379–401.

<sup>49</sup> Huang, A.; Fuchs, D.; Widner, B.; Glover, C.; Henderson, D. C.; Allen-Mersh, T. G. *Br. J. Cancer*, **2002**, 86 (11), 1691–1696.

<sup>50</sup> Schroecksnadel, K.; Winkler, C.; Fuith, L. C.; Fuchs, D. *Cancer Lett.* **2005**, 223 (2), 323–329.

<sup>51</sup> Weinlich, G.; Murr, C.; Richardsen, L.; Winkler, C.; Fuchs, D. *Dermatology*, **2006**, 214 (1), 8–14.

<sup>52</sup> Suzuki, Y.; Suda, T.; Furuhashi, K.; Suzuki, M.; Fujie, M.; Hahimoto, D.; Nakamura, Y.; Inui, N.; Nakamura, H.; Chida, K. *Lung Cancer*, **2010**, 67 (3), 361–365.

<sup>53</sup> Zhai, L.; Dey, M.; Lauing, K. L.; Gritsina, G.; Kaur, R.; Lukas, R. V.; Nicholas, M. K.; Rademaker, A. W.; Dostal, C. R.; McCusker, R. H.; Raizer, J. J.; Parsa, A. T.; Bloch, O.; Wainwright, D. A. *J. Clin. Neurosci.* **2015**, 22 (12), 1964–1968.

<sup>54</sup> Giusti, R.; Maloney, E.; Hanchard, B.; Morgan, O.; Steinberg, S.; Wachter, H.; Williams, E.; Cranston, B.; Fuchs, D.; Manns, A. *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.* **1996**, 5 (9), 699–703.

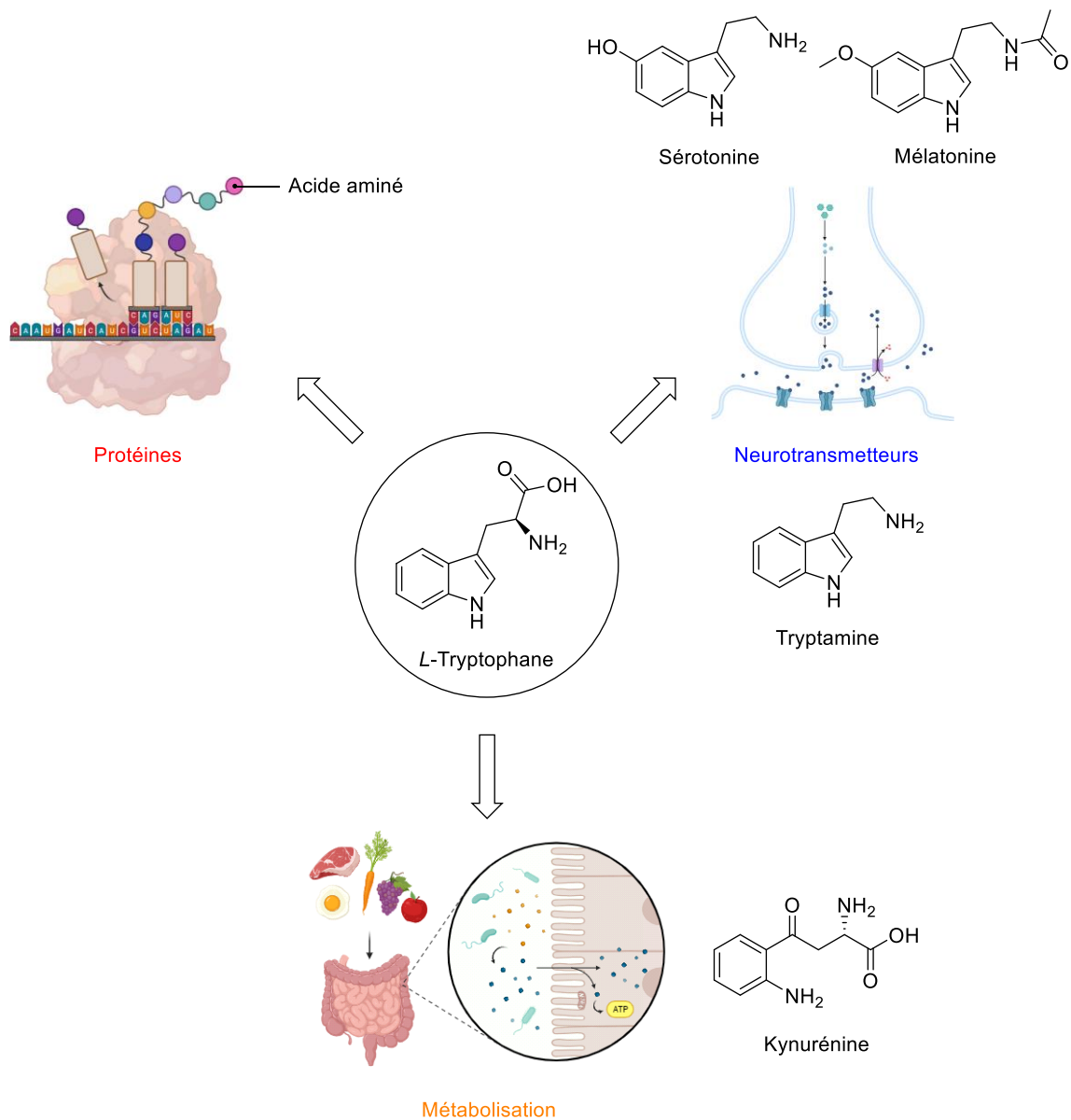


Figure 15. Voies de régulation du tryptophane

La voie principale de dégradation du tryptophane, qui est sa voie de métabolisation, s'appelle la voie kynurénine et se décompose en deux étapes réactionnelles en cascade (Schéma 5). Elle consiste en la conversion du tryptophane en kynurénine (Kyn) passant par la formation de l'intermédiaire *N*-formylkynurénine (NFK). La première étape reflète le clivage oxydant du noyau aromatique au niveau de la liaison C2-C3 et la seconde, l'hydrolyse de la NFK au moyen de l'enzyme connue sous le nom de l'arylformamidase (AFMID). Il est à noter que la première étape est catégorisée comme étape limitante de la synthèse de la kynurénine et se déroule sous l'action catalytique des enzymes IDO ou TDO.

Cependant, certains travaux ont tenté d'étudier non pas les répercussions d'une absence de tryptophane, mais le potentiel d'action des métabolites issus de la voie kynurénine. Par conséquent, des études se sont penchées sur son sujet et ont montré une réelle implication de cette dernière et de ses métabolites chez des patients atteints de troubles neurologiques tels que la maladie de Huntington (HD),<sup>55</sup> la sclérose latérale amyotrophique (SLA),<sup>56</sup> la maladie d'Alzheimer (AD)<sup>57</sup> et la maladie de Parkinson (PD).<sup>58</sup> Parallèlement, certains chercheurs ont réussi à mettre en évidence l'implication de ces dérivés du tryptophane dans les progressions tumorales par suppression des différentes réponses immunitaires.<sup>59</sup>

- Mononucléotide d'acide nicotinique : précurseur synthétique de la co-enzyme (NAD/NADPH) impliquée dans nombre de processus physiologiques.
- Glucose *via* la néoglucogenèse.
- Et de métabolites neuromodulateurs tels que l'acide kynurénique (agent neuroprotecteur), l'acide quinoléique (agent neurotoxique), et bien d'autres.<sup>47</sup>

<sup>59</sup> Liu, X. han; Zhai, X. yue. *Biochimie*, **2021**, 182, 131–139.

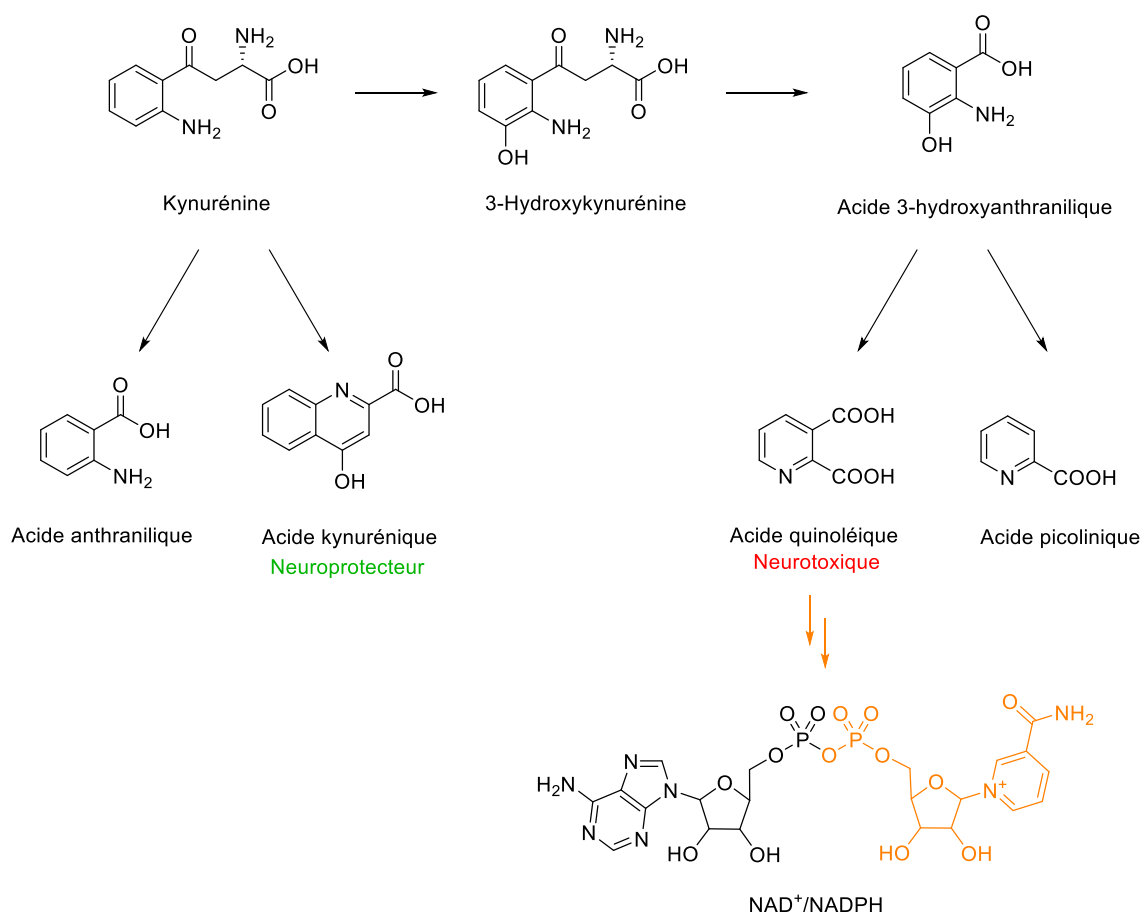


Schéma 6. Métabolites issus de la kynurénine

La formation de kynurénine, et autres métabolites, issue du tryptophane place ce dernier à la source de nombreux acteurs essentiels au maintien d'un équilibre physiologique, appelé homéostasie. Cet acide aminé est également tenu responsable de l'apparition et du développement de pathologies neurologiques ainsi que de tumeurs/cancers. Il joue par conséquent un rôle majeur dans les processus de réponse inflammatoire et neuro-inflammatoire. Afin de pouvoir diagnostiquer cette inflammation/neuroinflammation dès les premiers instants de la maladie, notre intérêt s'est porté sur la ou les entités responsables de sa métabolisation et notamment celle(s) impliquée(s) dans l'étape limitante de la voie Kyn : les dioxygénases IDO et TDO. De plus, une étude quantitative a pu démontrer que parmi les 95% du tryptophane suivant cette voie de dégradation, TDO consomme ce dernier à hauteur de 90% contre 10% pour IDO.<sup>47</sup> Ces chiffres attirent donc notre attention en faveur de TDO en tant que cible principale de ce projet de synthèse médicamenteuse dans l'optique de développer un radiotraceur révélateur d'apparitions tumorales ou de maladies du système nerveux central.

## B. IDO et TDO : isoenzymes de la voie kynurénine

### 1. Découverte d'IDO et de TDO

Le terme « Tryptophane pyrrolase » a été décrit pour la première fois par Y. Kotake et T. Masayama en 1936.<sup>60</sup> Il est apparu lors d'une hypothèse émise par ces derniers au sujet de l'origine de formation de la kynurénine à partir du tryptophane. Leur conjecture prend appui sur les observations de C. P. Berg concernant la présence d'une sélectivité réactionnelle envers le *L*-Tryptophane l'emportant sur le *D*-Tryptophane dans l'organisme.<sup>61</sup> Ces deux chercheurs supposent la présence d'une enzyme catalysant l'une des réactions de transformation du tryptophane en kynurénine, débutant notamment par un éclatement du noyau pyrrolique. Quelques années plus tard, W. E. Knox et A. H. Mehler ont annoncé avoir retrouvé cette enzyme dans le foie d'une série d'animaux dont le chien, le rat, et le cochon.<sup>62</sup> W. E. Knox est venu ultérieurement affiner cette étude en précisant que cette enzyme étudiée, catalysant la conversion du tryptophane de façon sélective, ne se présente chez les mammifères que dans le foie et non dans les autres tissus.<sup>63</sup> De nouvelles précisions seront apportées à ce sujet, déclarant sa présence également dans le cerveau ainsi qu'au niveau du système reproducteur (épididyme).<sup>64,65</sup> En 1959, un début d'élucidation mécanistique de cette enzyme a vu le jour grâce à T. Tanaka et W. E. Knox expliquant que le terme employé jusqu'alors de peroxydase-oxydase la concernant est erroné.<sup>66</sup> Ils réfutent l'idée d'une succession de deux modifications du substrat par la même enzyme et affirment qu'il s'agit d'abord d'une étape d'activation d'un complexe ferrique (hème) présent dans le site actif, puis d'une ouverture du noyau pyrrole. Ces allégations leurs permettent ainsi de qualifier cette dernière de métalloenzyme et d'affirmer que l'appellation « tryptophane pyrrolase » reste à ce jour la plus adéquate. Le nom qui sera définitivement adopté par la communauté scientifique pour cette enzyme sera celui de la Tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO) au vu de sa sélectivité spécifique envers son substrat.

<sup>60</sup> Kotake, Y.; Masayama, T. *Z. Physiol. Chem.* **1936**, *243*, 237–244.

<sup>61</sup> Berg, C. P. *J. Biol. Chem.* **1934**, *104* (2), 373–384.

<sup>62</sup> Knox, W. E.; Mehler, A. H. *J. Biol. Chem.* **1950**, *187* (1), 419–430.

<sup>63</sup> Knox, W. E. Academic Press.; *Methods in Enzymology*: New York, **1955**; Vol. II.

<sup>64</sup> Haber, R.; Bessette, D.; Hulihan-Giblin, B.; Durcan, M. J.; Goldman, D. *J. Neurochem.* **1993**, *60* (3), 1159–1162.

<sup>65</sup> Britan, A.; Maffre, V.; Tone, S.; Drevet, J. R. *Cell Tissue Res.* **2006**, *324* (2), 301–310.

<sup>66</sup> Tanaka, T.; Knox, W. E. *J. Biol. Chem.* **1959**, *234* (5), 1162–1170.

Près de 20 ans plus tard, une seconde enzyme à noyau hème fait son apparition dans la littérature. Il s'agit de l'Indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), découverte par O. Hayaishi et qui semble effectuer cette même réaction d'oxydation clivante du noyau aromatique.<sup>67</sup> Cependant, bien que cette dernière possède des similitudes avec TDO, elle présente tout de même des différences comme sa localisation, ou encore sa sélectivité, vis-à-vis de son substrat. En effet lors de cette étude, O. Hayaishi informe sur sa localisation plus généralisée que TDO chez les mammifères, pouvant ainsi être caractérisée d'ubiquitaire. Pour cause, elle est détectée dans la quasi-totalité des tissus dont notamment le cerveau, les intestins, et les poumons. D'autre part, cette dernière semble faire part d'un caractère très permissif puisqu'elle tolère un large spectre de substrats indoliques listé ci-dessous :

- L-Tryptophane.
- D-Tryptophane.
- 5-Hydroxytryptophane (précurseur de la sérotonine).
- Sérotonine.
- Tryptamine.
- Mélatonine.
- Et autres dérivés indoleamines.

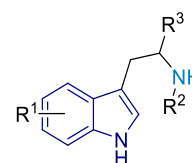


Figure 16. Représentation de Markush pour la famille des indoleamines

L'appellation Indoleamine 2,3-dioxygénase se justifie par la définition apportée au terme indoleamine, évoquant l'ensemble des amines et acides aminés contenant au moins un noyau indole et une amine supplémentaire dans leur structure (Figure 16).

Dans la continuité de cette série de découvertes, une enzyme supplémentaire a été trouvée en 2007 par Ball *et al.*<sup>68</sup> Cette enzyme présente de très fortes similitudes avec IDO dues à la présence d'une séquence d'acides aminés proche, lui conférant des propriétés réactionnelles identiques. Pour cause, ces deux enzymes catalysent la même réaction chimique d'oxydation clivante des noyaux pyrroliques présents chez les indoleamines. Ces caractéristiques lui permettent de la considérer comme isoenzyme d'IDO et de TDO, soit une enzyme effectuant la même réaction chimique tout en possédant une séquence d'acide aminés différente. Afin de différencier ces deux indoleamine 2,3-dioxygénases, elles ont été rebaptisées IDO1 et IDO2 selon leur ordre chronologique d'apparition dans la littérature.

Au cours de cette étude, Ball *et al.* en profitent pour délimiter la localisation de cette enzyme au sein de l'organisme. Cette dernière semble être exprimée dans des zones communes à IDO et TDO : le foie, le cerveau, et l'épididyme.

<sup>67</sup> Hayaishi, O. *J. Biochem.* **1976**, 79 (4), 13–21.

<sup>68</sup> Ball, H. J.; Sanchez-Perez, A.; Weiser, S.; Austin, C. J. D.; Astelbauer, F.; Miu, J.; McQuillan, J. A.; Stocker, R.; Jermini, L. S.; Hunt, N. H. *Gene* **2007**, 396 (1), 203–213.

## 2. Classification d'IDO et TDO

Courant 1955, les équipes de S. Rothberg et E. Peterson ont démontré par une étude employant l'isotope  $^{18}\text{O}$  qu'un ou deux atomes d'oxygène peuvent être incorporés dans les substrats digérés par des métalloenzymes ferriques et cupriques comme la catéchol 1,2-dioxygénase et les phénolases.<sup>69,70</sup> Cette nouvelle classe de métalloenzyme porte le nom d' « oxygénase » ou d' « oxygène transférase » qui peut être sous-catégorisée en deux parties : les monooxygénases et les dioxygénases. Ces dernières favorisent respectivement l'insertion d'un et deux atomes d'oxygène dans la réaction qu'elles assistent. Ces deux sous-catégories énoncées ci-dessus peuvent être à nouveau redivisées en deux groupes qui sont les enzymes présentant ou non un noyau hème au sein de leur structure quaternaire.

### a. Les dioxygénases sans groupement prosthétique

Les catéchol dioxygénases sont les enzymes les plus connues parmi les dioxygénases dépendantes du fer fonctionnant sans noyau hème. Elles permettent la dégradation des diols vicinaux aromatiques (catéchols) par activation d'une molécule d'oxygène et la présence d'un cofacteur (fer). L'intradiol dioxygénase permet de cliver la liaison C-C, séparant les deux alcools du catéchol concerné à l'aide d'un cofacteur ferrique  $\text{Fe}^{3+}$ , produisant alors des dérivés d'acide muconique (Schéma 7, partie de gauche).<sup>69</sup> La coupure de la liaison adjacente à ces deux alcools implique l'intervention d'une catéchol dioxygénase différente existant sous le nom d'extradiol dioxygénase. Cette dernière nécessite la présence d'un ion ferreux  $\text{Fe}^{2+}$  et permet de former au travers de cette réaction des dérivés du sémialdéhyde 2-hydroxymuconique (Schéma 7, partie de droite).<sup>71</sup>

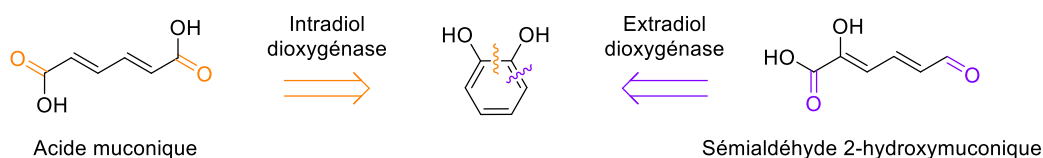


Schéma 7. Transformations possibles sur les catéchols par les dioxygénases dénuées de noyau hème

Il existe également d'autres enzymes n'arborant pas de noyau hème dans leur structure et catalysant des réactions similaires. Parmi ces enzymes sont notamment répertoriées les dioxygénases de Rieske<sup>72</sup> ainsi que les hydroxylases  $\alpha$ -cétoglutarate dépendantes, autrement appelées lipoxygénases.<sup>73</sup>

<sup>69</sup> Hayaishi, O.; Katagiri, M.; Rothberg, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77 (20), 5450–5451.

<sup>70</sup> Mason, H. S.; Fowlks, W. L.; Peterson, E. J. *Am. Chem. Soc.* **1955**, 77 (10), 2914–2915.

<sup>71</sup> Kojima, Y.; Itada, N.; Hayaishi, O. *J. Biol. Chem.* **1961**, 236 (8), 2223–2228.

<sup>72</sup> Wang, Y.; Li, J.; Liu, A. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2017**, 22 (2–3), 395–405.

<sup>73</sup> Prigge, S. T.; Boyington, J. C.; Faig, M.; Doctor, K. S.; Gaffney, B. J.; Amzel, L. M. *Biochimie* **1997**, *79* (11), 629–636.

*b. Les dioxygénases à noyau hème*

Cette dernière catégorie ne répertorie aujourd'hui que trois enzymes : IDO1, IDO2 et TDO qui catalysent la même réaction chimique sur le *L*-tryptophane. Cette réaction s'effectue ainsi grâce au rassemblement du noyau hème stabilisé par la présence d'un résidu histidine sous-jacent, et de la particule de fer (II) présente en son sein activée par l'oxygène du milieu cellulaire (Schéma 8).

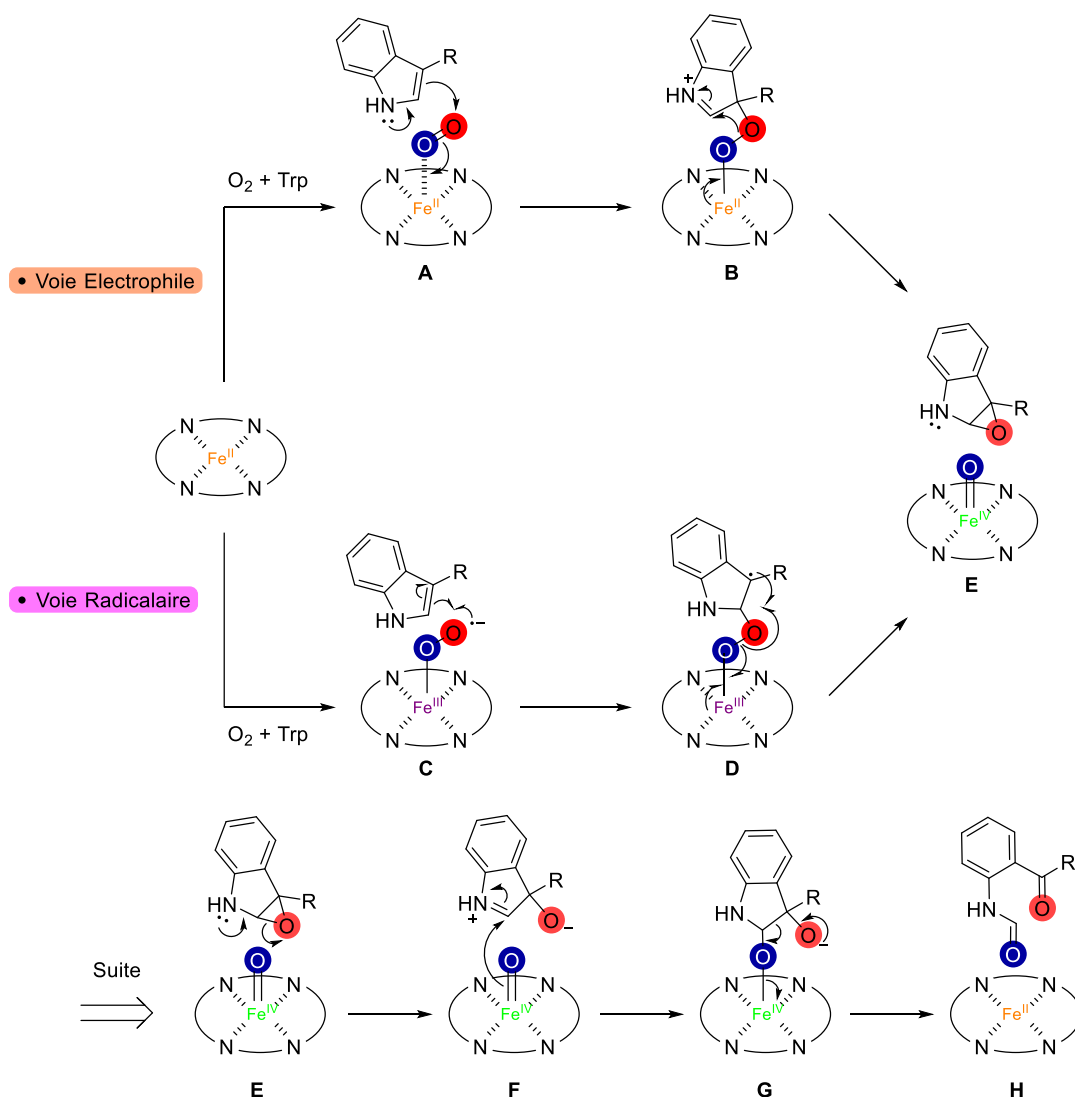


Schéma 8. Voies mécanistiques plausibles de dioxygénation au moyen d'hémo protéines ferro-dépendantes

À l'heure actuelle, deux mécanismes principaux trouvent leur place dans la littérature. L'un d'entre eux empreinte une voie de nature électrophile impliquant une attaque du noyau indole sur l'oxygène moléculaire venant ainsi se lier à l'ion ferreux  $\text{Fe}^{\text{II}}$  (Schéma 8, Intermédiaire **A**). La seconde voie mécanistique suggère, quant à elle, un processus radicalaire augmentant temporairement le degré d'oxydation du fer en  $\text{Fe}^{\text{III}}$  (Schéma 8, Intermédiaire **C**).

Ces deux voies finissent par converger vers l'obtention d'un intermédiaire époxyde **E** commun et d'une particule de fer (IV) au sein du noyau hème. L'ouverture de l'époxyde intervient ensuite grâce à la participation du doublet non liant de l'amine, formant ainsi l'ion iminium qui favorisera l'attaque de l'oxygène (Schéma 8, Intermédiaire **F**). Suite à la réinsertion de cet atome d'oxygène, l'alcoolate **G** vient rabattre sa charge négative pour former une double liaison impliquant par effet domino la cassure de la liaison C-C adjacente, l'apparition d'une nouvelle double liaison à l'origine du formamide, et le renvoi de deux électrons au Fe (IV), retrouvant ainsi sa forme réactive Fe (II).<sup>74</sup>

Bien que l'élucidation de ce mécanisme semble déjà très avancée, ce dernier continue de faire l'objet de nombreuses études.<sup>75</sup>

### 3. Présentation structurale d'IDO et de TDO

#### a. Structure d'IDO

Premièrement isolée à partir de la souche humaine et complexée avec le 4-phénylimidazole,<sup>76</sup> la structure cristalline de hIDO1 a été l'objet de nombreuses descriptions structurales en présence de divers inhibiteurs de cette dernière ainsi que le tryptophane.<sup>77,78,79</sup>

<sup>74</sup> Booth, E. S.; Basran, J.; Lee, M.; Handa, S.; Raven, E. L. *Journal of Biological Chemistry* **2015**, 290 (52), 30924–30930.

<sup>75</sup> Mondal, P.; Wijeratne, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (4), 1846–1856.

<sup>76</sup> Sugimoto, H.; Oda, S.-I.; Otsuki, T.; Hino, T.; Yoshida, T.; Shiro, Y. *PNAS* **2006**, 103 (8), 2611–2616.

<sup>77</sup> a) Tojo, S.; Kohno, T.; Tanaka, T.; Kamioka, S.; Ota, Y.; Ishii, T.; Kamimoto, K.; Asano, S.; Isobe, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5 (10), 1119–1123. b) Peng, Y. H.; Ueng, S. H.; Tseng, C. T.; Hung, M. S.; Song, J. S.; Wu, J. S.; Liao, F. Y.; Fan, Y. S.; Wu, M. H.; Hsiao, W. C.; Hsueh, C. C.; Lin, S. Y.; Cheng, C. Y.; Tu, C. H.; Lee, L. C.; Cheng, M. F.; Shia, K. S.; Shih, C.; Wu, S. Y. *J. Med. Chem.* **2016**, 59 (1), 282–293. c) Wu, Y.; Xu, T.; Liu, J.; Ding, K.; Xu, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2017**, 487 (2), 339–343.

<sup>78</sup> a) Crosignani, S.; Bingham, P.; Bottemanne, P.; Cannelle, H.; Cauwenberghs, S.; Cordonnier, M.; Dalvie, D.; Deroose, F.; Feng, J. L.; Gomes, B.; Greasley, S.; Kaiser, S. E.; Kraus, M.; Négrerie, M.; Maegley, K.; Miller, N.; Murray, B. W.; Schneider, M.; Soloweij, J.; Stewart, A. E.; Tumang, J.; Torti, V. R.; Van Den Eynde, B.; Wythes, M. *J. Med. Chem.* **2017**, 60 (23), 9617–9629. b) Luo, S.; Xu, K.; Xiang, S.; Chen, J.; Chen, C.; Guo, C.; Tong, Y.; Tong, L. *Acta Crystallogr., Sect. F: Struct. Biol. Commun.* **2018**, 74, 717–724. c) Nelp, M. T.; Kates, P. A.; Hunt, J. T.; Newitt, J. A.; Balog, A.; Maley, D.; Zhu, X.; Abell, L.; Allentoff, A.; Borzilleri, R.; Lewis, H. A.; Lin, Z.; Seitz, S. P.; Yan, C.; Groves, J. T. *PNAS* **2018**, 115 (13), 3249–3254.

<sup>79</sup> a) Alexandre, J. A. C.; Swan, M. K.; Latchem, M. J.; Boyall, D.; Pollard, J. R.; Hughes, S. W.; Westcott, J. *ChemBioChem.* **2018**, 19 (6), 552–561.

La structure d'hIDO y est établie en tant que monomère généré par l'association de deux domaines (un court et un large) placés de part et d'autre du site catalytique (Figure 17). Ces derniers sont respectivement composés de 6 hélices  $\alpha$ , 2 feuillets  $\beta$ , et de 3 hélices de type  $3_{10}$  pour l'un, et 13 hélices  $\alpha$  ainsi que 2 hélices  $3_{10}$  pour l'autre. Pour finir, une longue boucle connecte ces deux domaines en surplombant la sixième position du fer hémique présent dans le site actif de l'enzyme.<sup>76</sup>

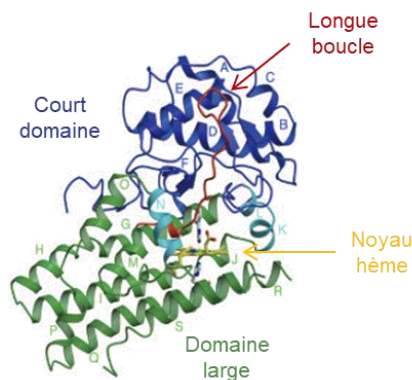


Figure 17. Structure cristallographique du monomère d'hIDO1<sup>76</sup>

La présence d'un second site de liaison dans la structure d'hIDO a par la suite pu être mise en évidence<sup>80</sup> et semble être capable de perturber l'activité enzymatique de cette dernière. L'emplacement de ce second site n'a été élucidé qu'ultérieurement, décrivant un espace vacant localisé en dessous du noyau hème.<sup>81</sup> Cette altération de l'activité catalytique d'hIDO a ainsi été expliquée dans cette étude par un changement allostérique de l'enzyme provoqué par l'insertion d'une molécule supplémentaire de tryptophane à cet endroit.<sup>81</sup>

#### **b. Structure de TDO**

La structure cristalline de la souche humaine de TDO a été rapportée pour la première fois sans substrat et sous sa forme dite *apo*, c'est-à-dire sans son groupement prosthétique (noyau hème).<sup>82</sup> Elle a ensuite été décrite sous sa forme *holo* (avec groupement prosthétique), complexée avec le tryptophane.<sup>83</sup>

<sup>80</sup> Lu, C.; Lin, Y.; Yeh, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (36), 12866–12867.

<sup>81</sup> Lewis-Ballester, A.; Pham, K. N.; Batabyal, D.; Karkashon, S.; Bonanno, J. B.; Poulos, T. L.; Yeh, S. R. *Nat. Commun.* **2017**, *8* (1).

<sup>82</sup> Meng, B.; Wu, D.; Gu, J.; Ouyang, S.; Ding, W.; Liu, Z. J. *Proteins*, **2014**, *82* (11), 3210–3216.

<sup>83</sup> Lewis-Ballester, A.; Forouhar, F.; Kim, S. M.; Lew, S.; Wang, Y.; Karkashon, S.; Seetharaman, J.; Batabyal, D.; Chiang, B. Y.; Hussain, M.; Correia, M. A.; Yeh, S. R.; Tong, L. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 1–13.

Sa structure quaternaire s'apparente à un tétramère dans lequel chaque monomère se répète à l'identique. Ces monomères comprennent 15 hélices  $\alpha$  sans aucun feuillet  $\beta$ . Ces hélices  $\alpha$  se répartissent selon trois régions spécifiques : un espace *N*-terminal, un court domaine externe, et pour finir, un large domaine central (Figure 18, Exemple 1). Une fois ces monomères agencés dans l'espace, ces derniers forment dans un premier temps des dimères par interaction de leur domaines centraux (hélices  $\alpha B$  et  $\alpha C$ ) et échangent leur chaîne *N*-terminale pour s'insérer dans le site actif du monomère voisin (Figure 18, Exemple 2, hélices  $\alpha A$ ). L'interaction des hélices  $\alpha J$  fonctionne tel un système de pince qui permet la combinaison de deux dimères et fixe ainsi le tétramère final (Figure 18, Exemple 3).

Pour terminer, un site actif est compté par monomère dans lequel est ancré un noyau hémunique stabilisé par la présence d'un résidu histidine appartenant à l'extrémité *C*-terminale de l'hélice  $\alpha J$ . Il est à noter également que chaque monomère arbore un site de liaison non-catalytique supplémentaire du tryptophane (appelé exosite) qui, pour sa part, ne semble apporter aucun changement à l'activité enzymatique d'hTDO.<sup>83</sup> Il est cependant répertorié qu'hTDO n'est active que sous sa forme tétramérique sans quoi, la formation de NFK à partir du tryptophane sera rendue impossible.

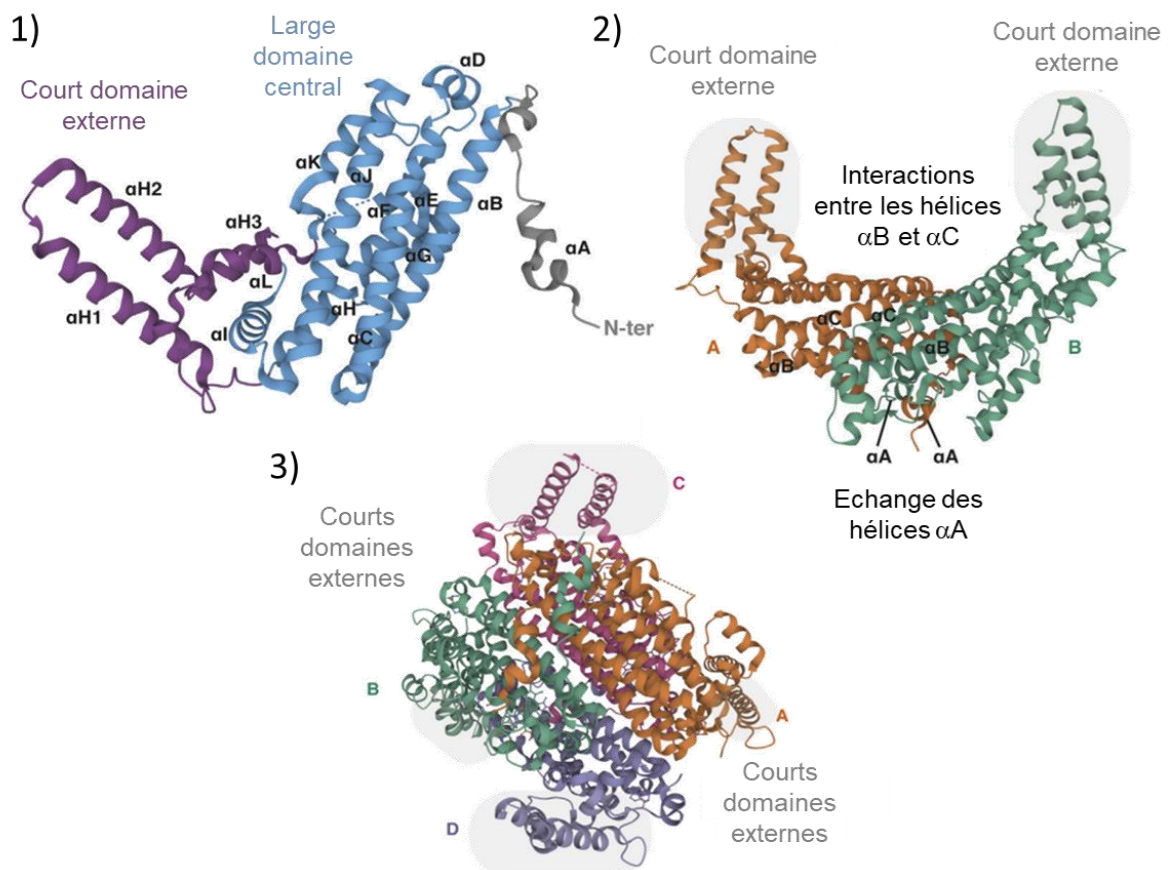


Figure 18. Structure cristallographique de la forme *apo* de hTDO. 1) Structure tertiaire d'un monomère de TDO. 2) Formation du dimère montrant l'échange des chaînes *N*-terminales par les hélices  $\alpha A$ . 3) Structure quaternaire de TDO exposant les courts domaines externes aux quatre coins de l'homotétramère<sup>47</sup>

c. *Exploration des poches protéiques d'IDO et de TDO*

i. *Étude comparative des interactions présentes au sein des sites actifs*

Bien que les séquences d'acides aminés des deux enzymes ne présentent que 10% de similitudes,<sup>84</sup> ces dernières montrent des sites actifs à environnements semblables.<sup>85</sup> La nature de ces sites se trouve être particulièrement hydrophobe, ceci notamment dû aux caractéristiques des résidus délimitant la poche surplombant le site.<sup>81</sup> Il est possible d'observer la présence d'un résidu histidine dans chacune des structures (Figure 19, H240 et H346) qui permet de stabiliser le complexe par son interaction établie en cinquième position du fer hémique.

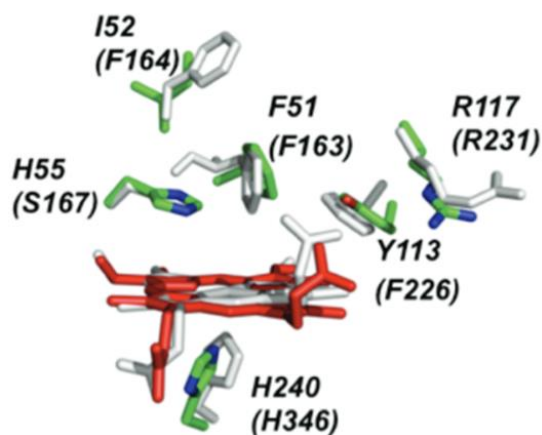


Figure 19. Superposition des sites actifs d'hIDO (blanc) et de XcTDO (rouge et vert) mettant en lumière les différents résidus présents autour du noyau hème<sup>85</sup>

Lors de l'insertion de substrats tel que le tryptophane, la présence des résidus arginines (R117 et R231) semble participer au maintien du substrat dans la poche par des interactions ioniques avec les chaînes latérales de ces derniers. Pour finir, l'existence des résidus histidine et sérine, respectivement chez hIDO et XcTDO (*Xanthomonas campestris*), laissent entendre la formation de liaisons hydrogène entre leur hétéroatome et l'amine du substrat indolique.<sup>85</sup>

Pour terminer, il a été suggéré que le large spectre de substrats tolérés par IDO corrèle avec la présence d'un espace disponible plus important que chez TDO. Les légères variations résiduelles entre les deux sites actifs laissent également supposer que les différences d'interaction apportées par les acides aminés présents dans les poches alentours jouent un rôle décisif pour l'appréciation des substrats.

Il en convient alors que la recherche de nouveaux ligands sélectifs s'appuierait grandement sur les interactions additionnelles que ces molécules peuvent créer dans les poches annexes du site actif. En effet, ces enzymes arborent deux poches, généralement appelées poches « A » et « B », dont la première surplombe le noyau hème et la seconde s'oriente vers l'entrée du site, soit en contact avec le solvant.

<sup>84</sup> Forouhar, F.; Anderson, J. L. R.; Mowat, C. G.; Vorobiev, S. M.; Hussain, A.; Abashidze, M.; Bruckmann, C.; Thackray, S. J.; Seetharaman, J.; Tucker, T.; Acton, T. B.; Xiao, R.; Ma, L.-C.; Zhao, L.; Montelione, G. T.; Chapman, S. K.; Tong, L. *PNAS*, **2007**, *104* (2), 473–478.

<sup>85</sup> Efimov, I.; Basran, J.; Thackray, S. J.; Handa, S.; Mowat, C. G.; Raven, E. L. *Biochem.* **2011**, *50* (14), 2717–2724.

C'est dans cet engouement que les scientifiques ont tenté d'explorer ces poches reliées au site actif d'IDO en tentant de maintenir une source d'interaction avec le motif hème placé au cœur du site (Figure 20).

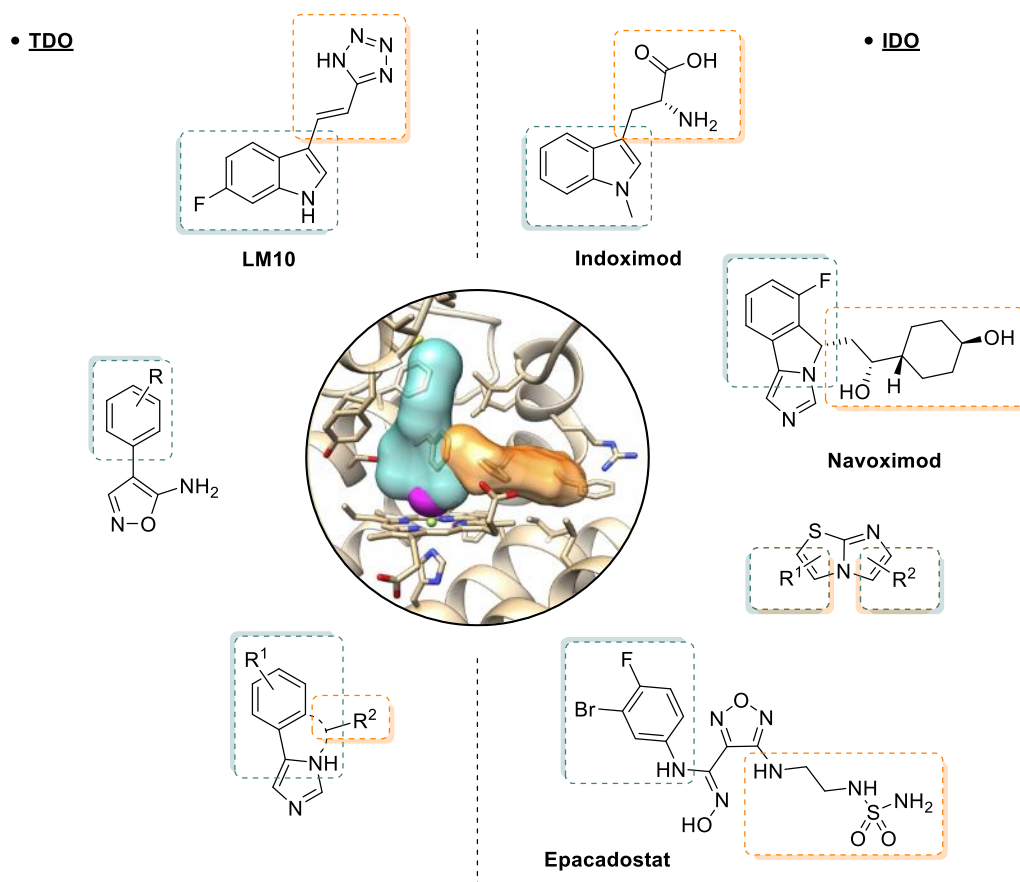


Figure 20. Vue dans l'espace du site actif d'IDO faisant ressortir les poches A (sphère bleu turquoise) et B (sphère orange) ainsi que la zone d'interaction avec le noyau hème (sphère violette)<sup>86</sup>.  
Exemples de molécules affines d'IDO ou de TDO et leur insertion dans les poches protéiques des sites actifs

La majorité des molécules ciblant IDO ou TDO occupent les deux poches *via* une partie hétérocyclique hydrophobe s'engorgeant préférentiellement dans la poche A, et une chaîne alkyle, aryle, ou autres dérivés hydrophiles qui, pour leur part, viennent s'insérer dans la poche latérale B plus permissive.

## ii. Le noyau hème : une structure friande de motifs azotés

L'un des points communs faisant que ces deux enzymes appartiennent à la même catégorie est l'existence d'un noyau hème au centre du site actif, leur permettant ainsi d'effectuer leur rôle de dioxygénase.

<sup>86</sup> Röhrig, U. F.; Majjigapu, S. R.; Vogel, P.; Zoete, V.; Michielin, O. *J. Med. Chem.* **2015**, 58 (24), 9421–9437.

Il existe actuellement quatre types d'hèmes : les hèmes a, b, c et o. Les trois premiers sont les formes majoritaires et ne diffèrent que par de minimes variations structurales sur leurs chaînes latérales et par leur mode de fixation à l'enzyme dans laquelle ils logent. Parmi ces trois hèmes, l'hème b est le plus commun, car présent dans l'hémoglobine. Il possède les chaînes latérales les plus courtes de son groupe et ne forme aucunes liaisons covalentes avec son enzyme partenaire.

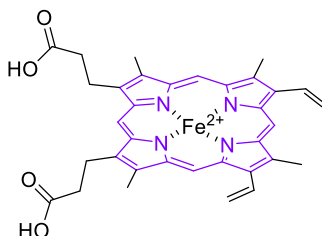


Figure 21. Structure de l'hème de type b (Motif porphyrine démarqué en violet)

L'hème est une entité chimique présentant un motif principal de type porphyrine présentant quatre atomes d'azote interagissant avec l'ion ferreux piégé en son centre (Figure 21). Ce complexe est très connu pour sa nature favorable aux interactions avec des squelettes azotés et oxygénés. C'est pourquoi, il sera possible de constater leur présence dans l'intégralité des produits synthétisés pour ce projet. En effet, les cycles à cinq chaînons tels que les imidazoles, pyrazoles, oxazoles ou encore les hétérocycles [5-6] fusionnés comme les indoles, indazoles, et azaindoles sont de très bons candidats pour faire de ces derniers des ligands de noyaux hèmes.

## II. Mise en place d'un test enzymatique de référence

Au cours de ce projet, notre partenaire iBrain (Tours) a mis en place un test enzymatique permettant la mesure des différentes affinités de nos ligands synthétisés. Afin de pouvoir qualifier cette expérimentation pour les essais à venir, nous avons souhaité synthétiser et évaluer des composés affins d'IDO ou de TDO. Les valeurs d'inhibition obtenues seront de cette manière comparées à celles décrites dans la littérature. Pour cela, une suite de six composés présentant une activité reconnue sur IDO ou TDO a été sélectionnée en vue de les synthétiser (ou de les obtenir commercialement pour certaines) et de les tester à l'aide de ce kit.

## A. Sélection de molécules de référence ciblant les isoenzymes IDO et TDO

### 1. État de l'art des espèces actives développées sur IDO

Au cours de ces 30 dernières années, les efforts au sein de la recherche scientifique ont été déployés au sujet de l'exploration de composés émettant un effet inhibiteur sur l'activité enzymatique d'IDO (Figure 22). Le nombre de nouveaux produits s'est alors progressivement accru, constituant aujourd'hui une librairie de près de 100 000 molécules la ciblant.

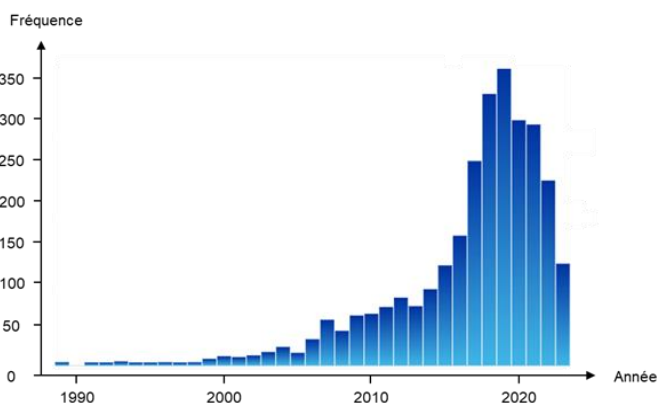


Figure 22. Occurrence des termes « Indoleamine 2,3-dioxygenase » et « inhibitor » sur le moteur de recherche SciFinder<sup>n</sup> (recherche effectuée le 26/07/2023)

L'ampleur des travaux menés par nos pairs nous autorise aujourd'hui à répartir l'ensemble de ces molécules selon sept classes différentes, présentant pour la plupart au moins un composé ayant subi des essais précliniques ou cliniques.<sup>77a,87</sup> Parmi ces classes, la famille des hétérocycles [5-6] fusionnés correspond actuellement à la plus grosse série chimique étudiée, arborant presque 10 000 molécules testées sur cette enzyme. En raison de sa taille volumineuse, cette liste de dérivés majoritairement indoliques a permis la découverte de plusieurs candidats médicaments pour des essais cliniques tels que le **PF-06840003** et l'**Indoximod** (Figure 23).

Il est également possible de retrouver d'autres molécules connues pour leur entrée en tests cliniques sur divers types de cancers comme le **Navoximod**, l'**Epacadostat** et le **Linrodostat**.<sup>88</sup> Il est à noter que ces derniers n'ont pas été recrutés par la FDA en raison de leur rejet lors de ces essais.

<sup>87</sup> Dolšák, A.; Gobec, S.; Sova, M. *Pharmacol. Ther.* **2021**, 221.

<sup>88</sup> Tang, K.; Wu, Y. H.; Song, Y.; Yu, B. *J. Hematol. Oncol.* **2021**, 14 (1).

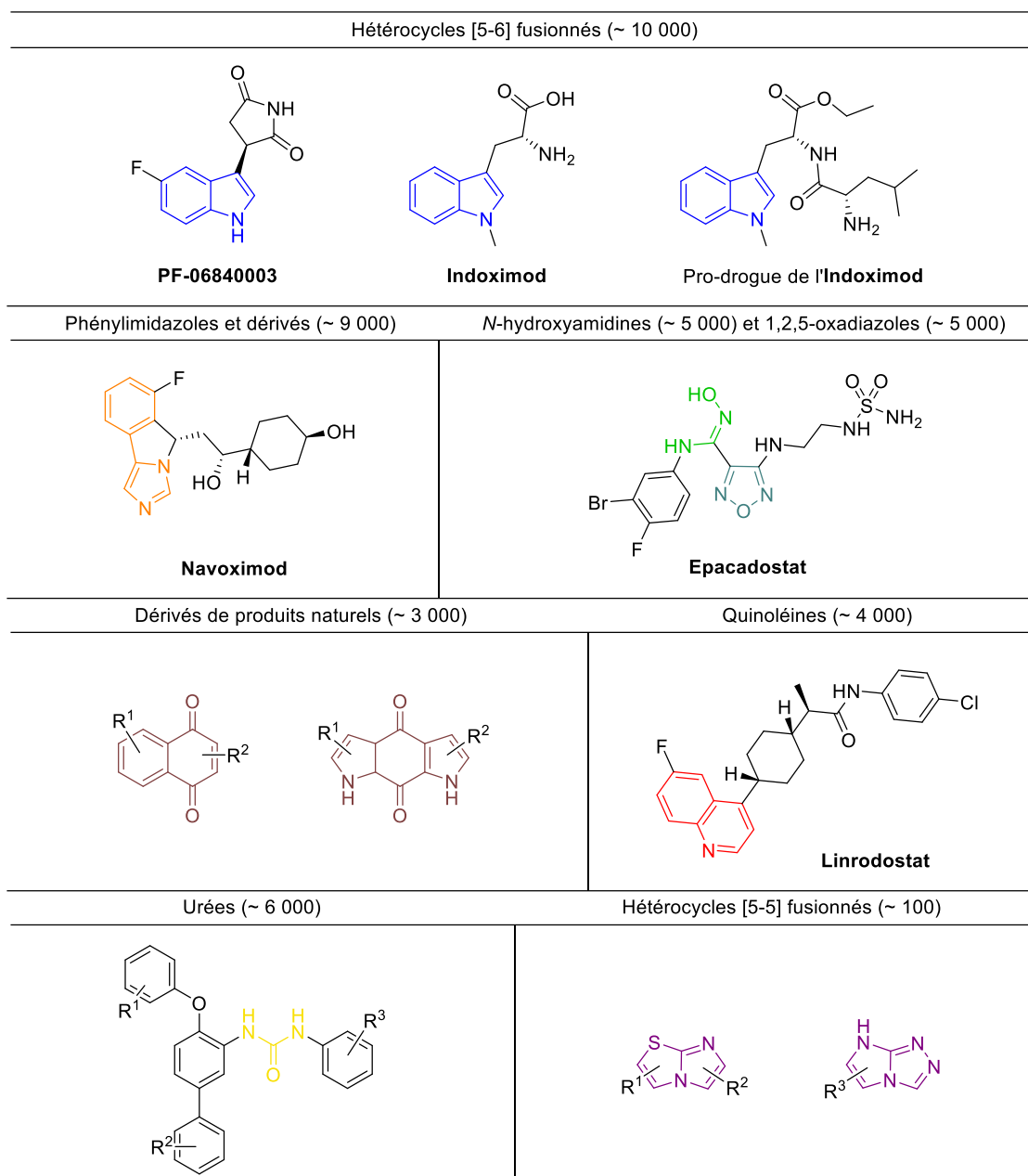


Figure 23. Classification des principaux motifs retrouvés chez les composés pharmacologiques évalués sur IDO (molécules identifiées sur Scifinder<sup>n</sup> le 15/08/2023)

La richesse de ces informations fait de cette enzyme une cible biologique largement étudiée par la communauté scientifique. Cependant, la forte majorité de ces entités synthétisées fait part de résultats décevants. Il nous a paru par conséquent judicieux de nous tourner vers la recherche de squelettes moléculaires ciblant son isoenzyme TDO encore très peu explorée. De plus, le caractère ubiquitaire d'IDO semble la desservir tandis que son isoenzyme montre un comportement de type *switch on/off* au niveau des zones dans lesquelles elle n'est originellement pas exprimée.

## 2. Recherche de nouveaux composés ciblant l'inflammation : les inhibiteurs sélectifs ou mixtes de TDO

D'après nos recherches concernant les espèces chimiques évaluées sur TDO, cette enzyme présente une liste de composés atteignant à peine le quart du nombre de ceux façonnés pour IDO. Cependant, comme expliqué précédemment, le faible ratio réussite/échec concernant les espèces bioactives sur IDO provoque une nouvelle tendance depuis 2018, celle de développer des ligands/inhibiteurs de TDO.

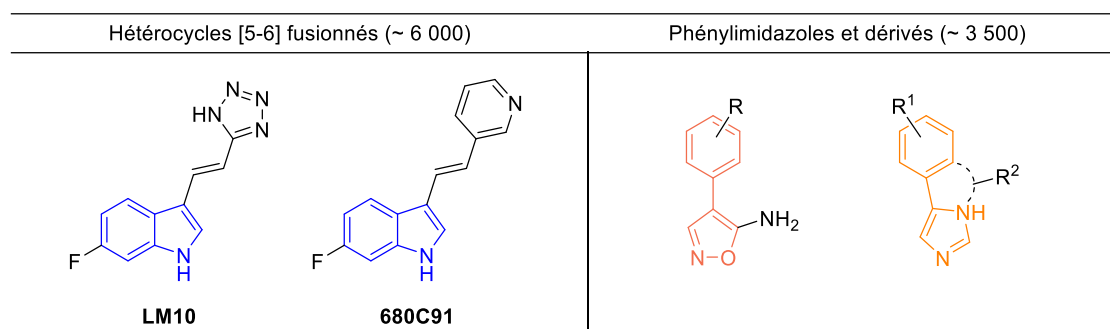


Figure 24. Fragments les plus répandus chez la famille des inhibiteurs de TDO

Parmi ces 24 000 analogues synthétisés et bio-évalués sur cette enzyme, deux grandes familles sortent du lot : les hétérocycles fusionnés [5-6] et les dérivés du phénylimidazole (Figure 24).

Quelques efforts sont également portés sur la recherche d'inhibiteurs mixtes<sup>89,90</sup> et de PROTACs<sup>91</sup> (*PRO*teolysis-*TAR*geting *CH*imeras) de ces enzymes, ceux-ci n'ayant cependant aujourd'hui pas encore fait leurs preuves. De plus, étant donné l'objectif de notre travail de synthèse de radioligands, il nous est inutile de déployer nos forces sur le développement de PROTACs qui visent la dégradation de la protéine cible.

Nous avons ainsi écrémé chacune de ces listes en faisant le souhait de canaliser nos efforts dans une même direction et avons choisi de ne conserver qu'une demi-douzaine de molécules pour le contrôle de validité du test enzymatique.

<sup>89</sup> Winters, M.; DuHadaway, J. B.; Pham, K. N.; Lewis-Ballester, A.; Badir, S.; Wai, J.; Sheikh, E.; Yeh, S. R.; Prendergast, G. C.; Muller, A. J.; Malachowski, W. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 455–464.

<sup>90</sup> Liang, H.; Li, T.; Fang, X.; Xing, Z.; Zhang, S.; Shi, L.; Li, W.; Guo, L.; Kuang, C.; Liu, H.; Yang, Q. *Cancer Lett.* **2021**, *522*, 32–43.

<sup>91</sup> Bollu, L. R.; Bommi, P. V.; Monsen, P. J.; Zhai, L.; Lauing, K. L.; Bell, A.; Kim, M.; Ladomersky, E.; Yang, X.; Platanias, L. C.; Matei, D. E.; Bonini, M. G.; Munshi, H. G.; Hashizume, R.; Wu, J. D.; Zhang, B.; James, C. D.; Chen, P.; Kocherginsky, M.; Horbinski, C.; Cameron, M. D.; Grigorescu, A. A.; Yamini, B.; Lukas, R. V.; Schiltz, G. E.; Wainwright, D. A. *J. Med. Chem.* **2022**, *65* (23), 15642–15662.

### 3. Les critères de sélection

Afin de sélectionner les molécules de référence de notre test enzymatique, nous avons dressé une liste de critères recrutant à la fois des inhibiteurs connus d'IDO, mais aussi des composés ciblant sélectivement TDO. Ces critères reflètent également le fruit d'une réflexion visant à initier de nouvelles études de relations structure-activité. Ainsi, la liste des points nous paraissant importants a été la suivante :

- Absence de compétitivité avec le noyau hème.
- Une faible masse molaire (< 300 Da).
- Une voie de synthèse facilement accessible (< 8 étapes).
- Une série chimique valorisable.
- Et une  $IC_{50} < 1 \mu M$ .

Tout d'abord, il est essentiel que le composé synthétisé n'entre pas en compétition avec le noyau hème déjà présent dans le site actif de l'enzyme. C'est le cas du **Linrodostat (BMS-986205)** dont la structure chimique lui confère les propriétés d'un inhibiteur suicide. Les conséquences d'une action de ce type s'apparentent au passage de la forme *holo* à la forme *apo* de l'enzyme, supprimant ainsi dans son intégralité la fonction catalytique de cette dernière. En effet, dans une optique de développement d'agent d'imagerie, nous n'avons nul besoin d'altérer son activité enzymatique de façon définitive.

Le choix que nous avons fait de ne retenir que les molécules présentant une masse molaire inférieure à 300 Da rejoint notre but de suivre un processus dit de *fragment growing*, processus nous permettant d'explorer pas à pas les poches A et B des sites actifs d'IDO et de TDO. De plus, cette condition permet de respecter certains points énumérés dans le chapitre d'introduction de ce manuscrit au sujet du développement de radiotraceurs amenés à franchir la BHE. Cette contrainte se trouve être intimement liée au nombre d'étapes de synthèse qui sera par ailleurs limité au nombre de huit en vue de développer une large gamme de produits de façon rapide et efficace.

Le faible degré d'exploration exigé permet de respecter le projet de déploiement d'une série chimique originale à la fois par sa structure non répertoriée, mais également par sa future activité prononcée sur TDO.

Pour terminer, la valeur maximale de l' $IC_{50}$  imposée à  $1 \mu M$  nous permettrait par la suite de procéder à une phase d'optimisation selon une stratégie *hit to lead*. Par conséquent, il a été nécessaire de prendre pour point de départ des entités suffisamment bioactives laissant également une marge de manœuvre en vue de son amélioration à terme.

#### 4. Présentation des composés sélectionnés

Les critères primaires mis au point dans la section précédente nous ont ainsi amenés à la sélection de six composés (Figure 25). Parmi ces derniers, trois ont déjà fait l'objet d'études précliniques et/ou cliniques, à savoir le **PF-06840003**, l'**Epacadostat** et le **LM10**.<sup>88,92</sup>

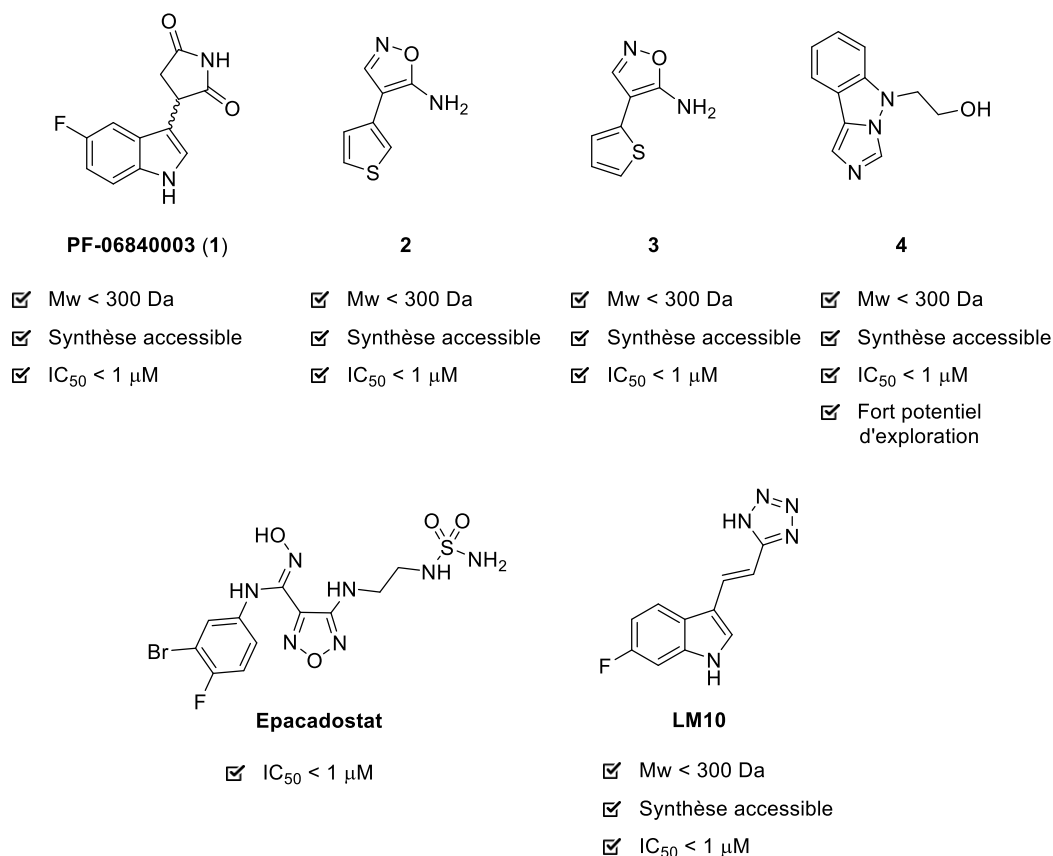


Figure 25. Rapport des molécules retenues pour validation du test enzymatique

La synthèse de l'ensemble de ces molécules de référence a donc été amorcée, mis à part l'**Epacadostat** et le **LM10** qui ont été obtenus commercialement.

<sup>92</sup> Pilotte, L.; Larrieu, P.; Stroobant, V.; Colau, D.; Dolušić, E.; Frédérick, R.; De Plaen, E.; Uyttenhove, C.; Wouters, J.; Masereel, B.; Van Den Eynde, B. J. *PNAS*, **2012**, 109 (7), 2497–2502.

## B. Synthèse et évaluation biologique des composés recrutés pour la validation du test enzymatique

### 1. Synthèse des composés de référence

#### a. Préparation du PF-06840003 : inhibiteur connu d'IDO

Dans un premier temps, la synthèse d'un inhibiteur d'IDO connu sous le nom de **PF-06840003** a été effectuée. Ce dernier a été choisi en raison de sa forte activité sur IDO, rapportant une  $IC_{50}$  de 410 nM du mélange racémique sur la souche humaine d'IDO1 (Figure 26).<sup>78</sup>

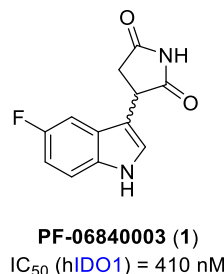


Figure 26. Structure et activité du **PF-06840003**

Le **PF-06840003** a donc été synthétisé en présence de 3 équivalents de succinimide dans l'acide acétique à 170 °C, pendant 2 heures sous irradiations micro-ondes, délivrant le produit avec un rendement de 55% sous sa forme racémique (Schéma 9).

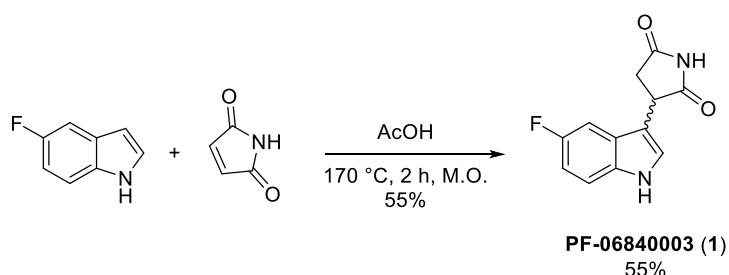


Schéma 9. Voie de synthèse du **PF-06840003**

#### b. Synthèse d'inhibiteurs sélectifs de TDO

##### i. Les aminoisoxazoles

Au sein de la série des composés ciblant TDO, deux molécules phares ont été relevées. Ces dernières appartiennent à la famille des aminoisoxazoles et présentent un substituant thiophène en position C-4 (Figure 27). Elles sont connues de la littérature pour exhiber des  $IC_{50}$  d'une valeur de 28 et 29 nM sur des cellules SW48 surexprimant TDO.<sup>93</sup>

<sup>93</sup> Pei, Z.; Mendonca, R.; Gazzard, L.; Pastor, R.; Goon, L.; Gustafson, A.; Vanderporten, E.; Hatzivassiliou, G.; Dement, K.; Cass, R.; Yuen, P. W.; Zhang, Y.; Wu, G.; Lin, X.; Liu, Y.; Sellers, B. D. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9 (5), 417–421.

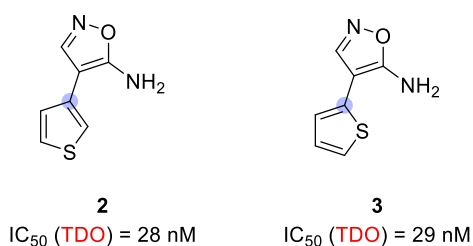


Figure 27. Structure et activité des aminoisoxazoles sélectionnés ciblant TDO

Ces composés peuvent être obtenus à l'aide d'une séquence réactionnelle de deux étapes. La synthèse débute ainsi avec une réaction d'addition/élimination effectuée par le groupement thiophénoacétonitrile sur le formiate d'éthyle. À la suite de cette étape, l'hydroxylamine vient se condenser sur l'aldéhyde intermédiaire et effectue une cyclisation pour former l'aminoisoxazole final (Schéma 10). Les composés **2** et **3** respectivement substitués en position 3 et 2 du thiophène sont alors obtenus avec des rendements de 10 et 6% sur 2 étapes en suivant cette voie réactionnelle.

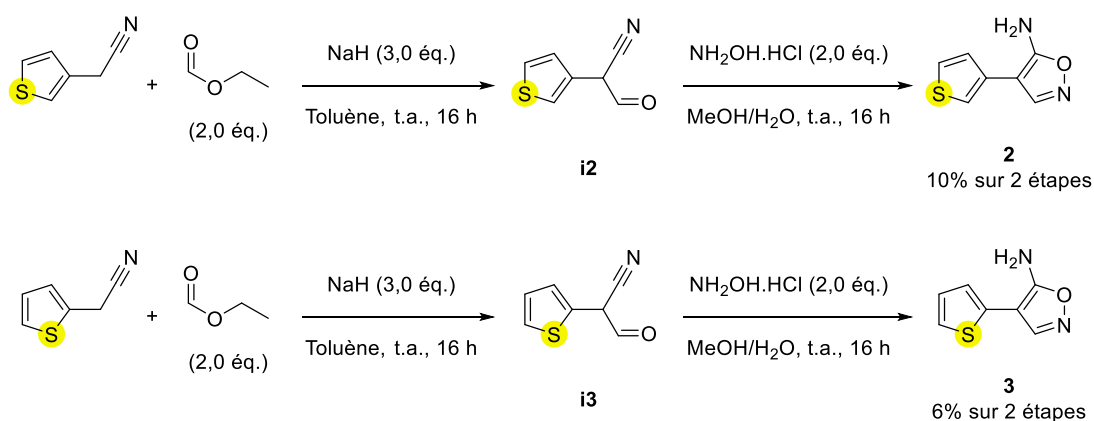
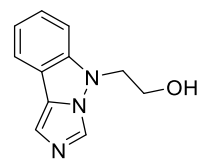


Schéma 10. Voie de synthèse des aminoisoxazoles de référence ciblant TDO

## ii. Les imidazo[1,5-*b*]indazoles

Parmi les composés également décrits dans la littérature comme ciblant TDO, une série de tricycles fusionnés de type [6-5-5] se démarque particulièrement. En effet, une des molécules de cette série présente une inhibition exacerbée sur TDO avec une  $IC_{50}$  de 20 nM sur les cellules SW48 (Figure 28).<sup>94</sup> De plus, dans l'hypothèse où son activité sur TDO se trouve être confirmée, cette dernière présente un grand potentiel d'originalité en raison de l'absence de dérivés connus de la littérature.

Sa synthèse, décrite par l'équipe de Y. Liu, suit une série de sept étapes débutant par la réduction de l'acide carboxylique en alcool en position C-3 du noyau indazole (Schéma 11). Puis, une étape de *N*-alkylation permet d'insérer la chaîne latérale protégée par un groupement benzyle, qui sera éliminé en fin de synthèse. Il s'ensuit une étape de chloration, en vue de former l'amine, pour alors générer le formamide correspondant. La poursuite de cette synthèse par le biais d'une cyclisation intramoléculaire, donne ainsi accès à un noyau central appelé imidazo[1,5-*b*]indazole qui sera soumis à une étape de déprotection pour générer le composé **4**.



**4**  
 $IC_{50}$  (TDO) = 20 nM

Figure 28. Structure et activité de l'inhibiteur tricyclique de type [6-5-5] ciblant sélectivement TDO

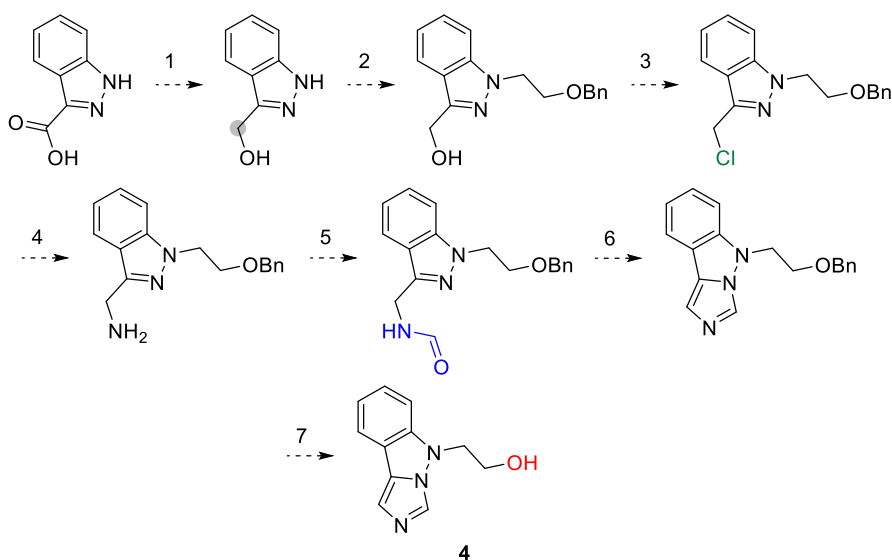


Schéma 11. Séquence réactionnelle du 2-(5H-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethan-1-ol (**4**) décrite par B. T. Parr *et al.*<sup>94</sup>

<sup>94</sup> Parr, B. T.; Pastor, R.; Sellers, B. D.; Pei, Z.; Jaipuri, F. A.; Castanedo, G. M.; Gazzard, L.; Kumar, S.; Li, X.; Liu, W.; Mendonca, R.; Pavana, R. K.; Potturi, H.; Shao, C.; Velvadapu, V.; Waldo, J. P.; Wu, G.; Yuen, P. W.; Zhang, Z.; Zhang, Y.; Harris, S. F.; Oh, A. J.; Dipasquale, A.; Dement, K.; La, H.; Goon, L.; Gustafson, A.; Vanderporten, E. C.; Mautino, M. R.; Liu, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, 11 (4), 541–549.

La réduction de l'acide en alcool s'est ainsi déroulée avec succès, permettant d'obtenir le premier intermédiaire avec un rendement de 92%. Cet alcool a ensuite été alkylé en position *N*-1, puis chloré en présence d'un excès de chlorure de thionyle, pour donner l'intermédiaire **6** avec un rendement de 42% sur ces deux étapes. (Schéma 12). Cet intermédiaire a ainsi pu réagir avec l'excès d'ammoniac aqueux ajouté dans le milieu pour former l'amine correspondante avec un rendement de 35% avant la synthèse du formamide **8**. Cependant, au vu des deux derniers rendements obtenus, et des étapes à venir impliquant une perte de masse des composés, des conditions alternatives ont été recherchées pour la préparation de ce dernier.

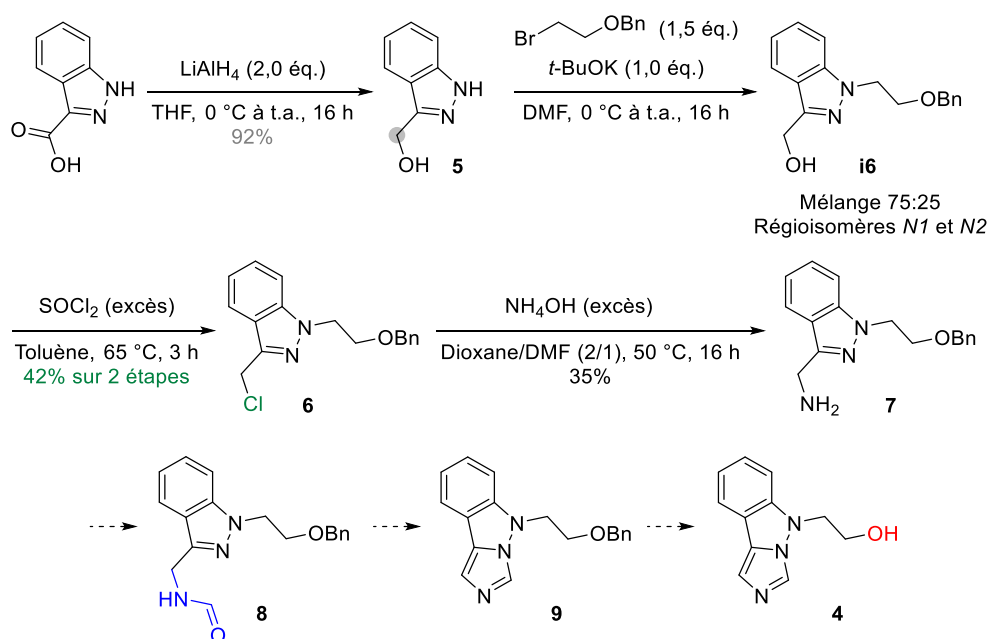


Schéma 12. Conditions réactionnelles et résultats de synthèse du 2-(5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethan-1-ol

Une légère modification de ce milieu de séquence réactionnelle a alors été apportée, repartant du produit chloré **6** pour former en une seule étape le formamide **8** à l'aide de sel sodique de diformylamide (1,5 éq.) (Schéma 13). La mise en solution de ces derniers dans le *N,N*-diméthylformamide à température ambiante pour une durée de 16 heures laisse apparaître le produit avec un excellent rendement de 93%.

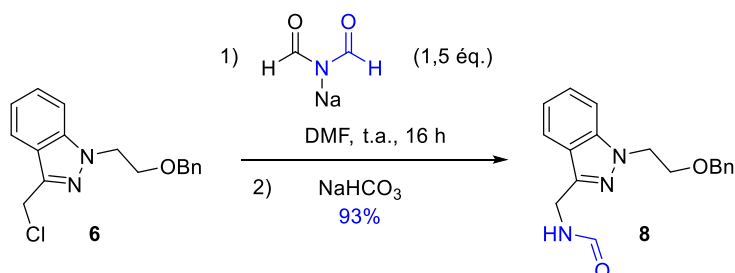


Schéma 13. Adaptation des conditions réactionnelles de synthèse de l'intermédiaire formamide **8**

Ainsi, la voie de synthèse a pu reprendre son cours en vue d'obtenir la molécule de référence **4**. Afin de générer le noyau central final, le formamide **8** a donc été mis en solution dans un mélange 75/15 de toluène/ $\text{POCl}_3$  et chauffé à 100 °C pendant 1h30, autorisant l'obtention du motif imidazo[1,5-*b*]indazole avec un rendement de 82% (Schéma 14).

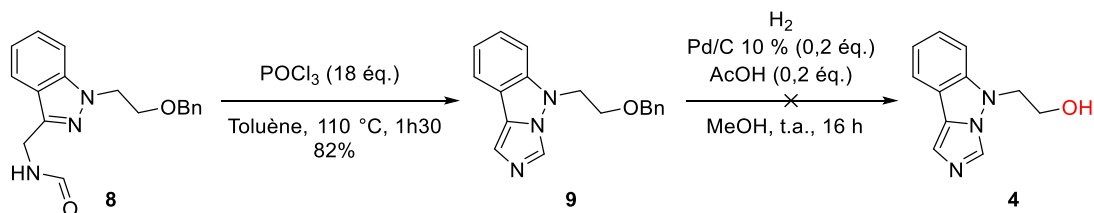


Schéma 14. Étapes finales de la voie de synthèse de référence du 2-(5H-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethan-1-ol

Cependant, lors de l'étape de déprotection de l'alcool, les conditions expérimentales proposées par B. T. Parr *et al.* ne nous ont pas permis de former le produit final **4**. En raison de ces résultats non concluants, différentes conditions réactionnelles ont été essayées afin de récupérer le composé d'intérêt (Schéma 15).

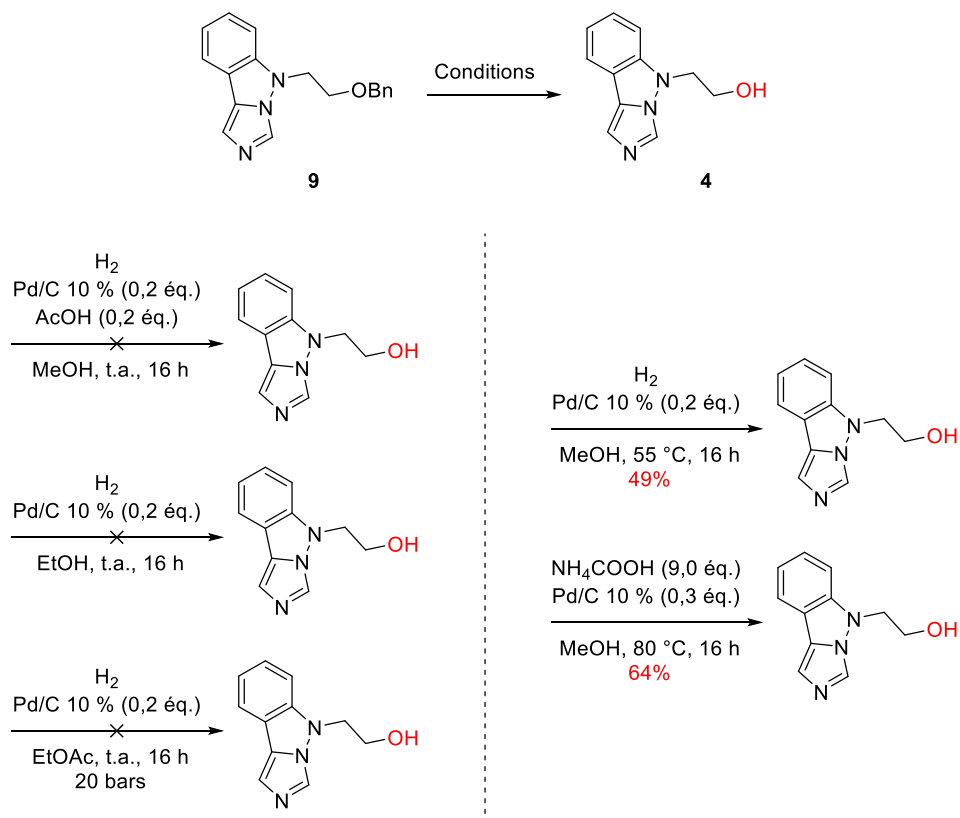


Schéma 15. Tentatives de déprotection du 5-(2-(benzyloxy)ethyl)-5H-imidazo[1,5-*b*]indazole

Il est à noter que le produit déprotégé a pu être obtenu selon deux conditions réactionnelles existantes différant principalement par leur source d'hydrogène. Ces essais ont permis d'obtenir le produit final avec des rendements de 49 et 64%, nous poussant ainsi à conserver l'utilisation du formiate d'ammonium.

En résumé, le composé de référence **4** a pu être obtenu à la suite d'une série de 6 étapes avec un rendement global de 19%.

Une fois l'ensemble de nos molécules cibles de référence obtenues, ces dernières ont pu être évaluées biologiquement par Mme Zuhal Gullan et le Dr Claire Tronel de l'équipe de Sylvie Chalon au sein du laboratoire iBrain, à Tours, afin d'établir le test de référence pour la suite de notre étude.

## 2. Présentation du test enzymatique

Le principe général de ce test repose sur la mesure d'absorbance à 321 nm de la *N*-formylkynurénine : molécule produite par les enzymes recombinées IDO et TDO en présence de leur substrat, le tryptophane (Figure 29). Ce test permet d'évaluer le pouvoir inhibiteur de chaque nouveau composé sur l'activité enzymatique d'IDO ou de TDO.

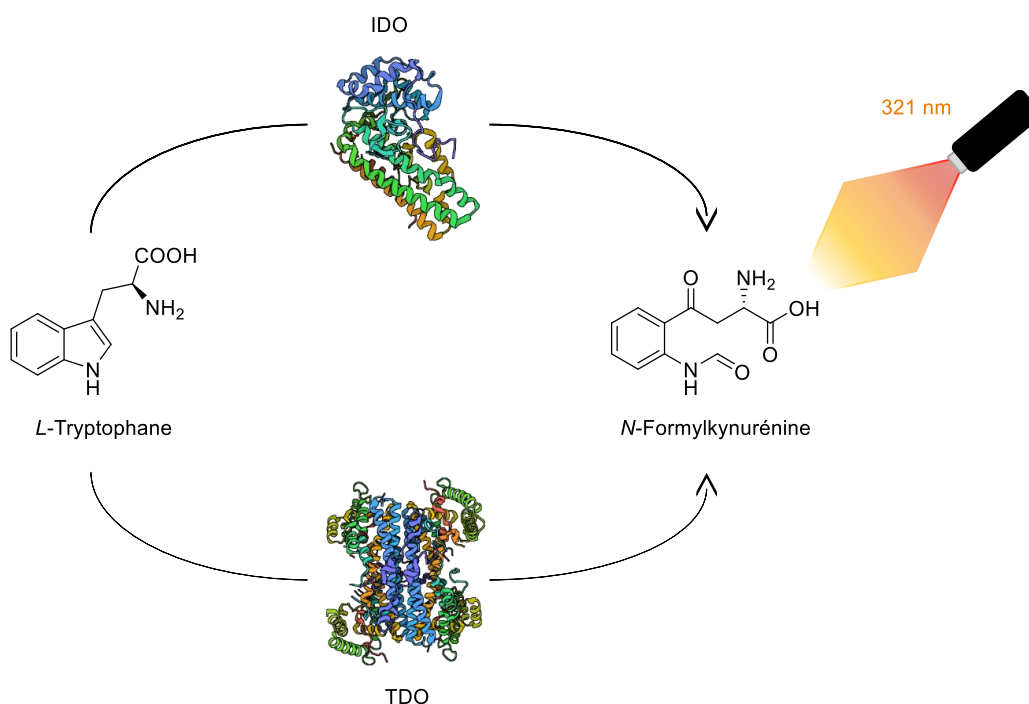


Figure 29. Représentation visuelle du test enzymatique effectué sur les enzymes IDO et TDO

Tout d'abord, pour chaque série de mesures sont réalisées en double des expériences de « contrôle positif » (réaction enzymatique en l'absence d'inhibiteur) et de « contrôle négatif » (milieu en l'absence d'enzyme).

Dans un second temps, les composés testés sont utilisés à des concentrations de 500 nM et 1  $\mu$ M. Les valeurs d'absorbance relevées à chacune de ces concentrations sont ensuite exprimées en pourcentages d'inhibition.

Dans un dernier temps, les composés pour lesquels des taux d'inhibition supérieurs à 60% ont été mesurés à 500 nM et 1  $\mu$ M sont à nouveau évalués en utilisant, cette fois-ci, une gamme de concentration comprise entre  $10^{-10}$  et  $10^{-4}$  M. Ces mesures permettent ainsi de déterminer l' $IC_{50}$  de ces composés : concentration pour laquelle 50% de la réaction enzymatique est inhibée, reflétant leur affinité pour l'enzyme.

### 3. Évaluations biologiques des molécules cibles de référence

Une fois ce protocole établi par mesures dichotomiques, il a ensuite été appliqué aux molécules choisies comme références et permis de fournir des résultats qui semblent satisfaisants (Figure 30). En effet d'un point de vue de leur sélectivité, ces composés présentent bien une affinité marquée envers l'une des deux enzymes, et ce, en accord avec la liste à laquelle ces derniers appartenaient en premier lieu.

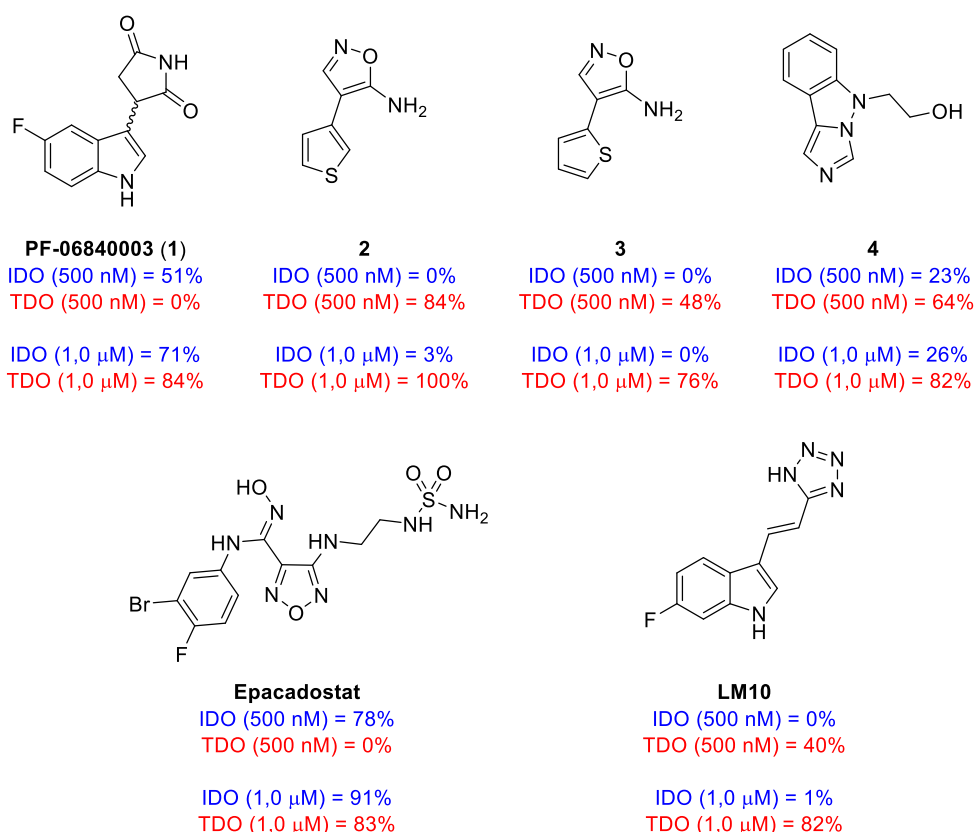


Figure 30. Valeurs des taux d'inhibition mesurées sur les composés qualifiés comme références à des concentrations de 500 nM et 1  $\mu$ M sur IDO et TDO

Dès lors, les résultats encourageants délivrés ci-dessus nous ont incité à relever plusieurs  $IC_{50}$  (Figure 31). Ces dernières nous ont donné l'occasion de valider la conformité du test mis en place à Tours par l'équipe de biologistes. En effet, grâce à la confirmation des tendances d'inhibition de ces molécules par le biais de mesures d' $IC_{50}$ , il est possible de certifier que la fiabilité du kit enzymatique ainsi que celle des protocoles développés sont valides.

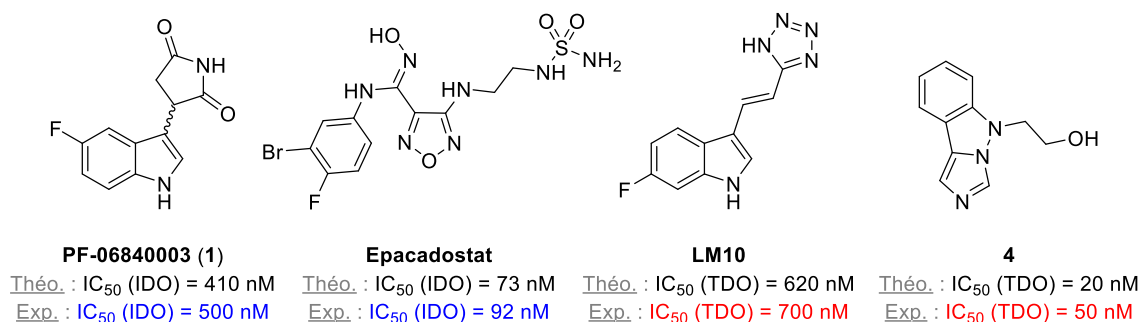


Figure 31. Mesures d' $IC_{50}$  sur une fraction des molécules de référence en présence de leurs enzymes respectives

Il est important de prendre en note que, bien que les mesures de taux d'inhibition soient appliquées à deux valeurs de concentration, seules celles obtenues à 500 nM seront mises en avant dans la suite de ce rapport. Il reste cependant possible de consulter en annexe de ce manuscrit l'ensemble des données répertoriées pour chacun des composés testés.

Etant donnée l'optique principale de cette étude de développer un futur agent d'imagerie TEP, un radiomarquage de référence sur l'une des molécules sélectionnées antérieurement a été accompli.

### III. Stratégie de radiomarquage d'un composé de référence

Parmi les six molécules retenues, nous avons été obligés d'écrémer cette collection en raison de la présence requise d'un atome de fluor au sein de leur structure moléculaire. Par conséquent, seuls le **PF-06840003**, L'**Epacadostat**, et le **LM10**, ont été les composés fluorés restant à notre disposition. La seconde étape d'épuration de ce groupe a été portée sur l'effort de synthèse auquel ces composés font appel. Il est à savoir que ces composés nécessitent de prendre pour point de départ l'analogue bromé et d'anticiper l'addition d'une étape de formation de l'ester boronique afin d'être en mesure d'ancrer le radionucléide  $^{18}F$ . C'est ainsi que le **PF-06840003** a été retenu pour la préparation de son précurseur au radiomarquage par le fluor 18 (Figure 32).

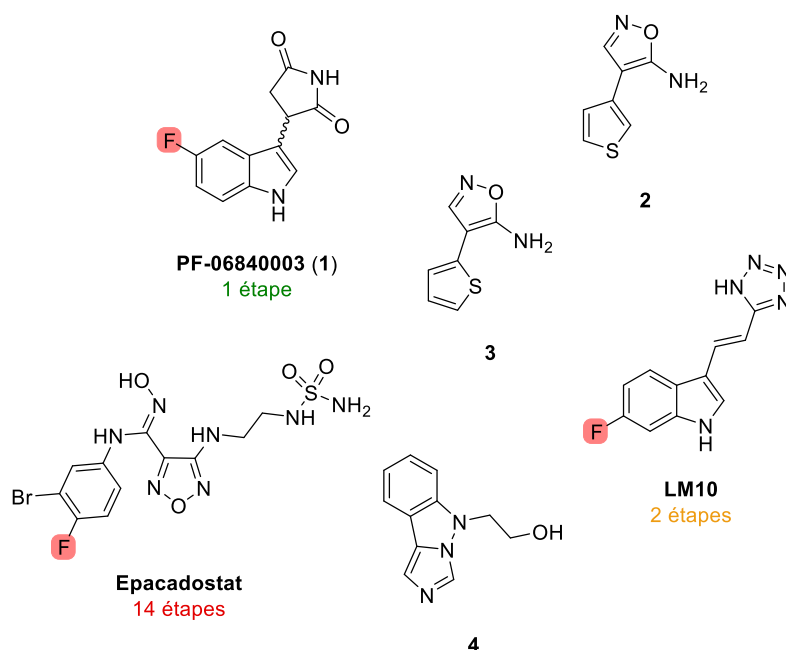


Figure 32. Mise en lumière des différents critères définis pour la sélection d'une molécule de référence pour le radiomarquage au  $^{18}\text{F}$

#### A. Préparation du précurseur au radiomarquage du PF-06840003

L'obtention de ce précurseur nécessite une préparation en deux temps reposant sur des conditions réactionnelles ajustées au sein du laboratoire au cours de différents projets (Schéma 16). Tout d'abord, sa formation requiert la synthèse de l'analogue bromé du composé biologiquement actif. Pour finir, il faudra insérer le pinacolborane au travers de conditions de couplage de Miyaura par ajout de  $\text{B}_2\text{pin}_2$  et du système catalytique  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

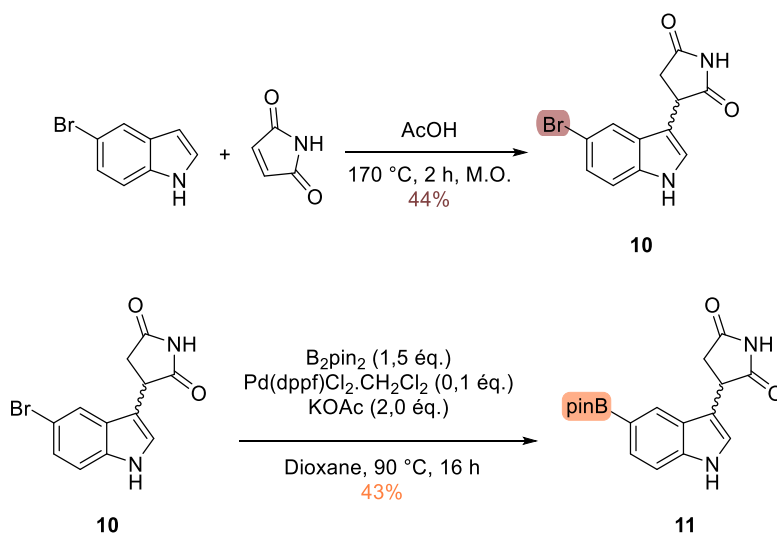


Schéma 16. Préparation du précurseur au radiomarquage du  $[^{18}\text{F}]$ -PF-06840003 selon les conditions expérimentales développées au laboratoire

Le précurseur attendu a ainsi été obtenu avec un rendement de 19% sur deux étapes, le maintenant ainsi prêt pour le radiomarquage au  $^{18}\text{F}$ .

### B. Processus de radiomarquage et résultats obtenus pour le [ $^{18}\text{F}$ ]-PF-06840003

Tout d'abord, l'approvisionnement en  $^{18}\text{F}$  au CERRP de Tours s'effectue grâce à la production de ce radioélément par l'entreprise *Curiumpharma* localisée dans la même ville. Cette solution d'eau enrichie en  $^{18}\text{F}$  nucléophile (Figure 33) est amenée par le biais d'une ligne de transfert se déversant dans un flacon prévu à cet effet, alimentant ainsi l'automate de synthèse, et plus particulièrement le modèle TRACER Lab FX<sub>FN</sub> Pro, pressurisé sous une atmosphère d'hélium.

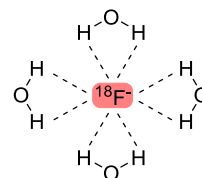


Figure 33. Stabilisation du fluor radioactif au sein de la solution d'eau enrichie en  $^{18}\text{O}^{95}$

Le mélange enrichi est ensuite filtré sur une résine de type Sep-Pack QMA afin de piéger uniquement les ions fluorures  $^{18}\text{F}^-$ . Cette technique de piégeage s'effectue grâce à un échange d'ions avec ceux déjà présents sur la colonne en interaction avec des contre ions de nature ammonium quaternaire greffés sur la phase stationnaire (Figure 34). Le passage d'un éluant acétonitrile incluant du KOTf et une solution aqueuse de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  est utilisé après coup, dans le but précis de venir décrocher les ions fluorures retenus.<sup>96</sup> Cette solution ionique sera ensuite reprise dans le solvant réactionnel de l'étape de radiomarquage suite à un séchage azeotropique.

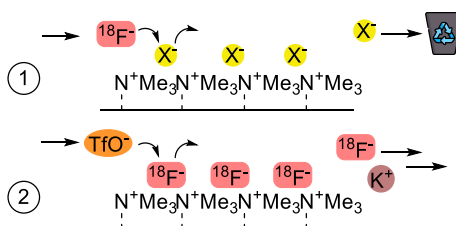


Figure 34. Fonctionnement de la colonne Sep-Pak QMA à résine échangeuse d'ions

<sup>95</sup> Kim, D. W.; Jeong, H. J.; Lim, S. T.; Sohn, M. H. *Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2010**, 44 (1), 25–32.

<sup>96</sup> Mossine, A. V.; Brooks, A. F.; Makaravage, K. J.; Miller, J. M.; Ichiishi, N.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Org. Lett.* **2015**, 17 (23), 5780–5783.

Les conditions réactionnelles de l'insertion du fluor nucléophile radioactif sont ici inspirées des travaux de recherche de A. V. Mossine et ses collaborateurs faisant intervenir dans le milieu réactionnel un catalyseur au cuivre ( $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ) et de la pyridine, le tout dans le DMF.<sup>96</sup> C'est ainsi que les meilleures conditions expérimentales ont été identifiées avec un chauffage de 10 minutes à 110 °C (Schéma 17). Il est à noter que les essais préliminaires de radiosynthèse sont habituellement entrepris manuellement sur des quantités moindres en fluor 18 (radioactivité de l'ordre de 50-100 MBq) afin d'optimiser les conditions du radiomarquage avant une application sur automate.

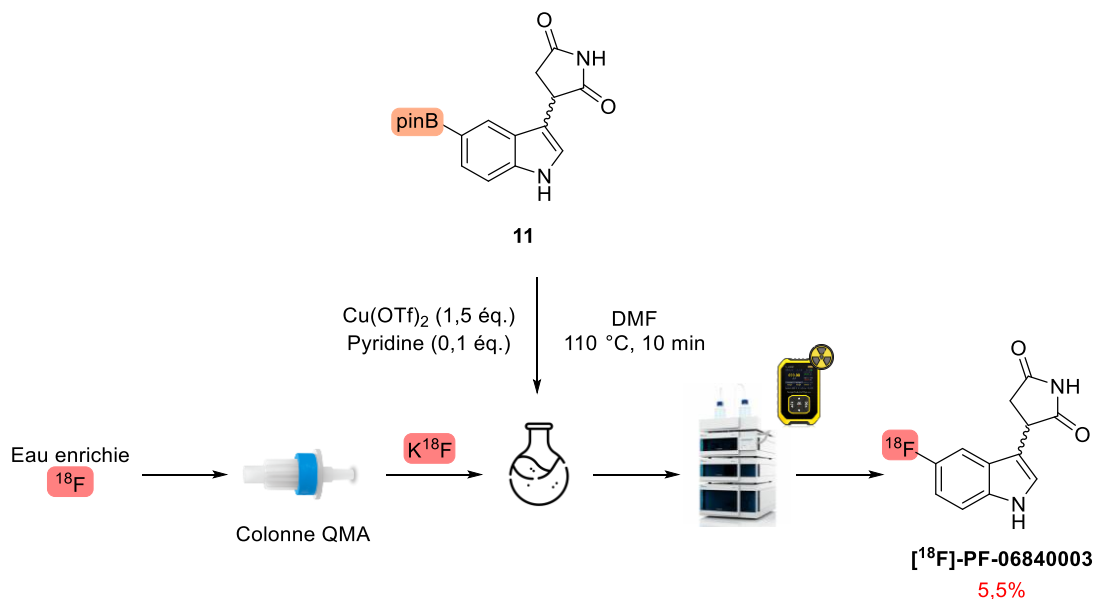


Schéma 17. Schéma simplifié du radiomarquage du **PF-06840003** sur automate TRACER Lab FX<sub>N</sub>

Le mélange réactionnel préparé est ensuite analysé *via* une HPLC couplée à un compteur Geiger afin de déterminer le rendement d'incorporation du fluor 18 sur le précurseur au radiomarquage. Les conditions opérationnelles de cette analyse doivent permettre une bonne séparation du précurseur et du produit radiomarqué. Elles doivent également faire preuve d'un temps d'analyse écourté au regard de la vitesse exponentielle de chute radioactive du fluor 18. C'est donc en jouant sur des paramètres tels que la taille de la colonne, sa nature, et le choix de la phase mobile, que les conditions optimales ont pu être élaborées. Ainsi, la méthode de séparation sélectionnée fait appel à une colonne Agilent® Zorbax sur un système UHPLC Ultimate 3000 de chez ThermoFisher avec un mélange ACN/H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA) (30/70). L'application de l'ensemble de ces conditions nous offre le produit **[<sup>18</sup>F]-PF-06840003** avec un rendement corrigé de 5,5% et une activité volumique de 103 MBq/mL sur automate en l'espace de 117 minutes.

En raison de ces résultats insuffisants, le test de radiomarquage a donc été mené sur la forme indolique protégée du précurseur au radiomarquage. De cette manière, une étape de déprotection nécessitera d'être optimisée puis rajoutée à la séquence réactionnelle à l'issue de du radiomarquage.

Effectivement, sachant que le fluor possède des propriétés basiques, il peut ainsi être amené à arracher l'un des protons labiles présents sur le composé (Figure 35) et réduire par conséquent le rendement radiochimique d'insertion du  $^{18}\text{F}$  en position C-5. Le choix du groupement protecteur a été influencé par une contrainte inhérente à cet atome de fluor radioactif qui est celle de son temps de demi-vie de 120 minutes.

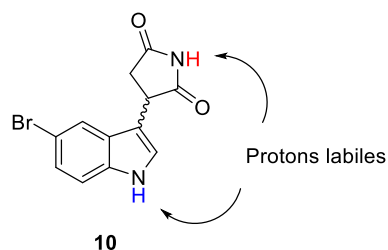


Figure 35. Emplacements des protons labiles sur la structure du dérivé 5-bromoindolique du PF-06840003

Ce temps de demi-vie restreint implique le besoin d'un groupe présentant des conditions de déprotection efficaces et rapides afin d'éviter une baisse trop importante du rendement radiochimique.

Pour cela, la forme protégée éther hémiaminal utilisant le tétrahydropyrane (THP) en guise de groupement protecteur a été choisie et synthétisée pour être ensuite réemployée dans l'étape de couplage avant radiomarquage (Schéma 18). La première étape de synthèse de ce précurseur boronique se déroule donc à l'identique de celle présente dans la suite réactionnelle du précurseur libre (Schéma 16). Par la suite, le composé **12** a pu voir le jour avec un rendement de 27% sur les deux étapes consécutives de protection et de borylation.

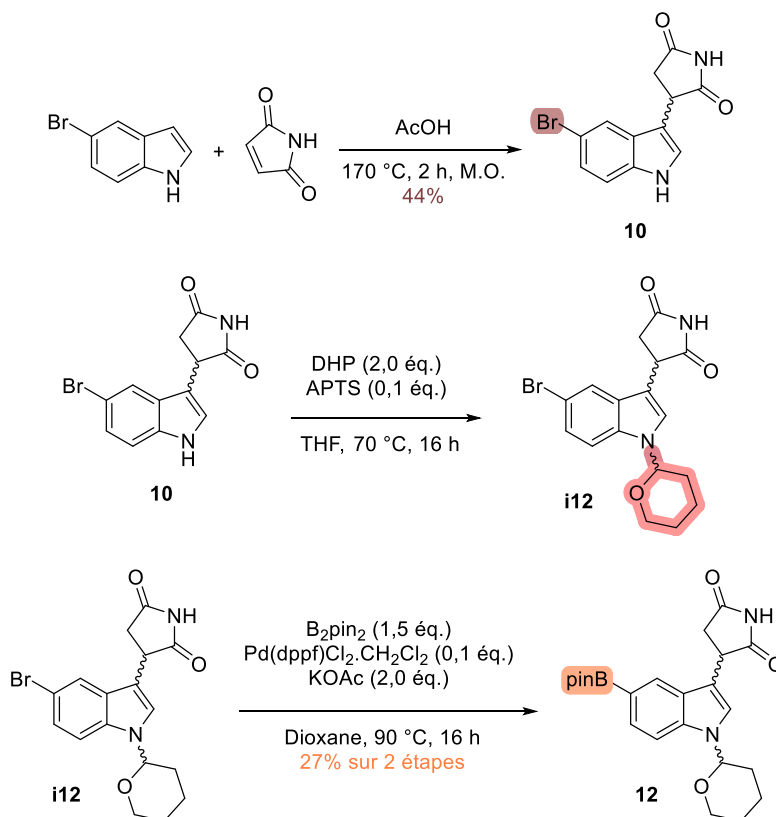


Schéma 18. Synthèse de la forme protégée du précurseur au radiomarquage du  $[^{18}\text{F}]$ -PF-06840003

Les essais de radiomarquage manuels menés sur le composé muni du groupement protecteur THP (**12**) se sont avérés très positifs. En effet, grâce à de légères modifications apportées aux conditions de radiomarquage de son analogue **11**, notre espèce protégée radiomarquée a pu être obtenue avec un rendement de 88% en l'espace de 10 minutes à 130 °C. À la suite de cette étape, l'hydrolyse du groupement THP a été effectuée en milieu acide dans une solution de méthanol chauffée à 100 °C sur une durée de 11 minutes. Le mélange radioactif brut a ensuite été « quenché » avec une solution aqueuse de soude, puis purifié sur une colonne C18 Sep Pak Light avec un éluant éthanol. Ces différents traitements nous ont par conséquent permis d'obtenir le produit final radiomarqué sans encombre avec une conversion totale sur cette seconde étape (Schéma 19).

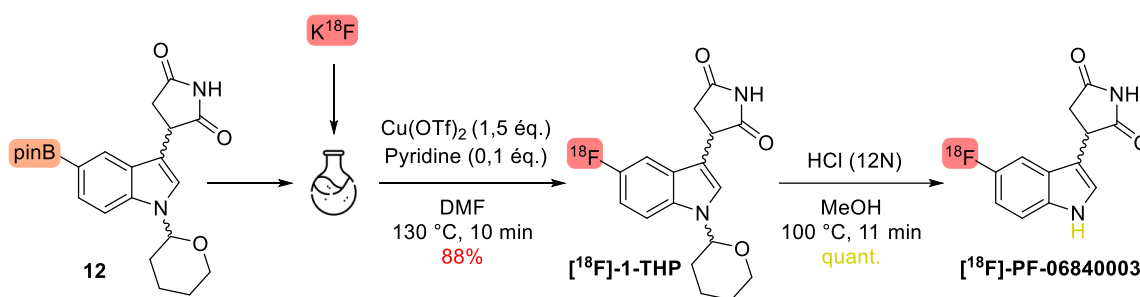


Schéma 19. Voie de radiomarquage au  $^{18}\text{F}$  du **PF-06840003** avec déprotection du groupement THP

Les résultats obtenus pour ce composé préalablement protégé permettent d'envisager des essais sur automate et d'entrevoir par la suite des évaluations précliniques sur un modèle murin pour étudier la biodistribution du produit radioactif par  $\mu\text{TET}$ .

Maintenant que les points servant de piliers à ce projet ont été validés (tests des références et radiomarquage), il est envisageable de s'engager sur plusieurs études de relation structure-activité, inspirées des premiers aboutissements de ce projet.

#### IV. Synthèse et évaluation préliminaire d'analogues de la sélection initiale

Notre souhait de développer un agent d'imagerie fluoré inédit ciblant TDO en connaissance du référentiel de composés retenus précédemment nous a amenés au design et à la synthèse de composés originaux décrits ci-après.

## A. Les dérivés du PF-06840003

### 1. Synthèse d'analogues directs du PF-06840003

Pour débiter cette réflexion sur la recherche de nouveaux radiotraceurs, la synthèse de régioisomères ainsi que celle de leurs analogues bromés a été entamée. Ainsi, l'obtention de la 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione (**13**) avec un rendement de 21% s'est faite par l'application des mêmes conditions expérimentales utilisées pour la synthèse du PF-06840003 à partir du 6-fluoroindole. De même, les dérivés **10** et **14**, bromés en position C-5 et C-6 du noyau indolique, ont été générés avec des rendements respectifs de 44 et 51% grâce à ce protocole, à partir des 5- et 6-bromoindoles (Schéma 20).

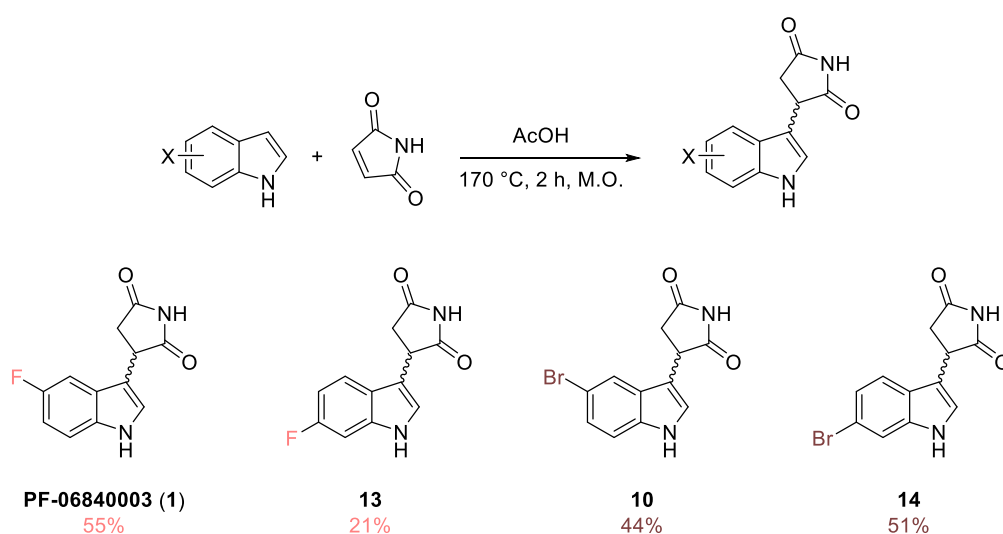


Schéma 20. Résultats de synthèse des analogues directs du PF-06840003

Les pourcentages d'inhibition associés à ces structures ont ainsi pu être mesurés et comparés à ceux du PF-06840003, révélant des taux d'inhibition relativement faibles à une concentration de 500 nM sur les deux enzymes (Figure 36).

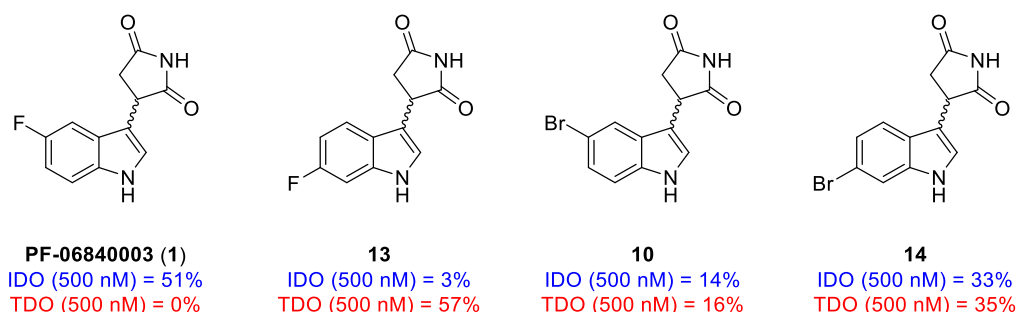


Figure 36. Relevé des taux d'inhibition des analogues directs du PF-06840003

L'étude comparative des résultats biologiques obtenus pour le **PF-06840003** et le composé **10**, ainsi que ceux obtenus pour les composés **13** et **14**, montrent que la présence de l'atome de fluor joue un rôle essentiel dans le maintien d'une activité biologique. De plus, il est à noter que la position du fluor en elle-même impacte sur sa sélectivité envers une enzyme par rapport à la seconde. En effet, l'échange de position de ce dernier entre les emplacements C-5 et C-6 de l'indole (**PF-06840003** et **13**) induit une inversion d'affinité des composés et semble esquisser une amorce de sélectivité en faveur de TDO pour le dérivé 6-fluoroindolique.

Par ailleurs, les molécules testées ci-dessus arborent un centre chiral. L'équipe de G. Driessens a donc souhaité mesurer l'activité biologique de chacun des énantiomères du composé de référence **PF-06840003**, observant des valeurs d'IC<sub>50</sub> sur IDO de 120 nM et 54 µM respectivement pour les énantiomères *R* et *S*.<sup>97</sup> Cependant, la séparation chirale du mélange racémique de son analogue direct (**10**) pouvant s'avérer délicate, nous avons tenté de nous affranchir de cette problématique par transformation du motif succinimide en maléimide.

## 2. Étude de l'influence du centre chiral sur le **PF-06840003** et son analogue fluoré

La synthèse des dérivés maléimide a été réussie par le biais de l'oxydation d'une liaison C-C du succinimide des molécules **1** et **13** en présence de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) selon un mécanisme radicalaire (Schéma 21).<sup>98</sup>

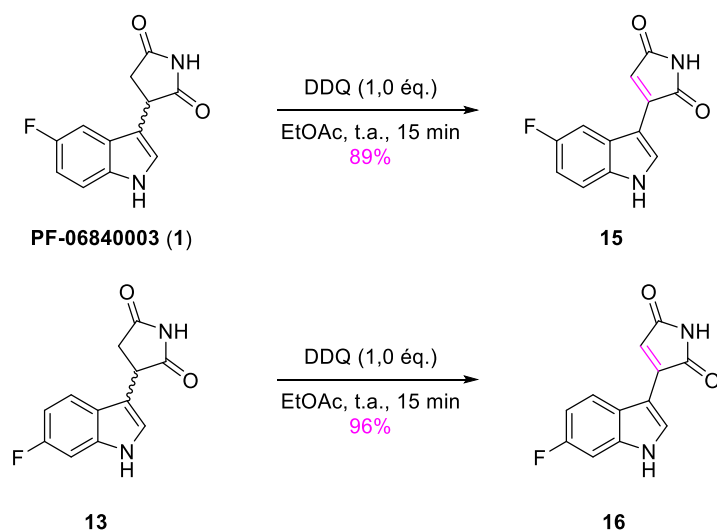


Schéma 21. Élimination du centre chiral par oxydation des composés **1** et **13**

<sup>97</sup> Kraus, M.; Cauwenberghs, S.; Crosignani, S.; Driessens, G. WO 2016/181349, **2016**.

<sup>98</sup> Pereira, E.; Youssef, A.; El-Ghozzi, M.; Avignant, D.; Bain, J.; Prudhomme, M.; Anizon, F.; Moreau, P. *Tet. Lett.* **2014**, 55 (4), 834–837.

Les produits issus de cette réaction ont ainsi pu être évalués, révélant des pourcentages d'inhibition faibles aussi bien sur IDO que sur TDO (Figure 37). L'absence de centre chiral impacte donc fortement sur le potentiel d'inhibition de ces composés en présence de cette famille de substituants.

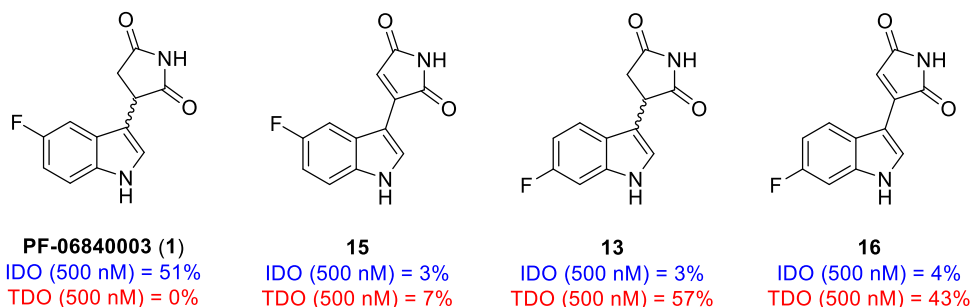


Figure 37. Pourcentages d'inhibition relevés sur IDO et TDO pour les composés chiraux et insaturés à 500 nM

Ainsi, des hypothèses sur cette perte d'interaction avec la cible peuvent être émises. En effet, cette chute d'activité peut d'une part, être reliée à la coplanarité des motifs indoles et maléimide ou d'autre part, être causée par l'impact électronique du nouveau système  $\pi$ -conjugué.

Il nous est alors apparu comme une évidence que nous nécessitions de changer radicalement de stratégie et avons décidé d'axer nos efforts autour des composés **LM10** et **680C91** appartenant tous deux à la famille des indoles.

## V. Conclusion et perspectives

### A. Conclusion

En conclusion, cette première partie introductive de nos travaux nous a permis de mettre en place un test fiable et répétable grâce à des molécules de référence que nous avons synthétisées, ou acquises, puis évaluées pour être comparées avec leurs valeurs issues de la littérature. Ce test pourra dorénavant être employé sur l'ensemble des molécules obtenues lors de ce projet.

### B. Perspectives

#### 1. Mise place d'un modèle pharmacologique sur la série 6-fluoro-3-vinyl-1H-indole

Le **LM10** est une molécule dont nous avons pu faire l'acquisition et qui se trouve être classée comme inhibiteur sélectif de TDO avec une  $IC_{50}$  répertoriée dans la littérature à 620 nM et confirmée par nos collaborateurs biologistes avec une valeur expérimentale de 700 nM.<sup>99</sup>

<sup>99</sup> Dolušić, E.; Larrieu, P.; Moineaux, L.; Stroobant, V.; Pilotte, L.; Colau, D.; Pochet, L.; Van Den Eynde, B.; Masereel, B.; Wouters, J.; Frédérick, R. *J. Med. Chem.* **2011**, 54 (15), 5320–5334.

De son côté, le composé **680C91** se présente dans la littérature sous la forme d'un ligand également sélectif de TDO avec un  $K_i$  estimé à 51 nM.<sup>100</sup>

Ainsi, leur structure et leur affinité envers TDO ont pu être étudiées en comparaison avec plusieurs travaux de recherche. Ces études nous ont permis d'imaginer un modèle pharmacologique sur lequel nous nous appuyerons et dont le détail des idées de conception et leur synthèse seront présentés plus bas (Figure 38) (cf. Chapitre 2).

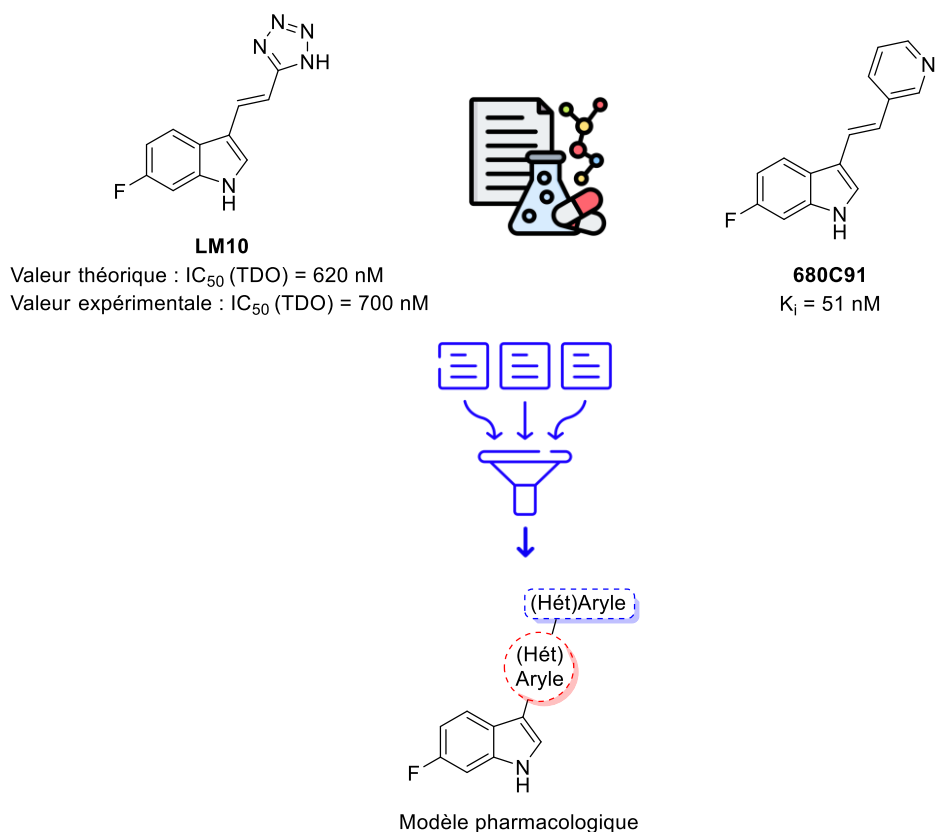


Figure 38. Élaboration d'un modèle pharmacologique inspiré du **LM10** et du **680C91**

## 2. Conception d'un motif affin du noyau hème à partir de la série aminoisoxazole

Les valeurs d'inhibition rapportées en amont par les biologistes au sujet des deux références de type 5-aminoisoxazole (**2** et **3**) nous ont donné l'idée de synthèse du dérivé isoxazolo[5,4-*b*]pyridin-3-amine **17** exprimant lui aussi un fort potentiel d'inhibition sur TDO (Figure 39).

<sup>100</sup> Salter, M.; Hazelwood, R.; Pogson, C. I.; Iyer, R.; Madge, D. J. *Biochem. Pharmacol.* **1995**, 49 (10), 1435–1442.

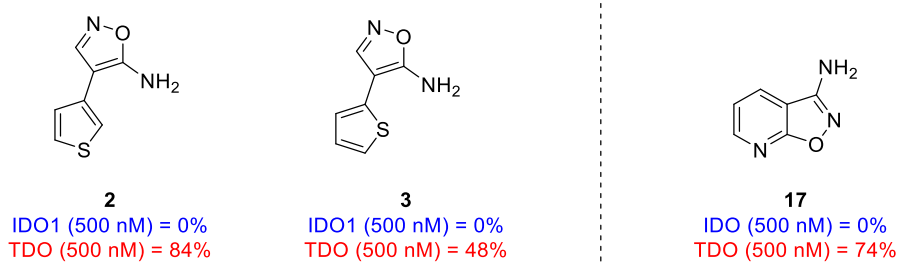
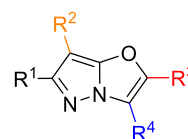
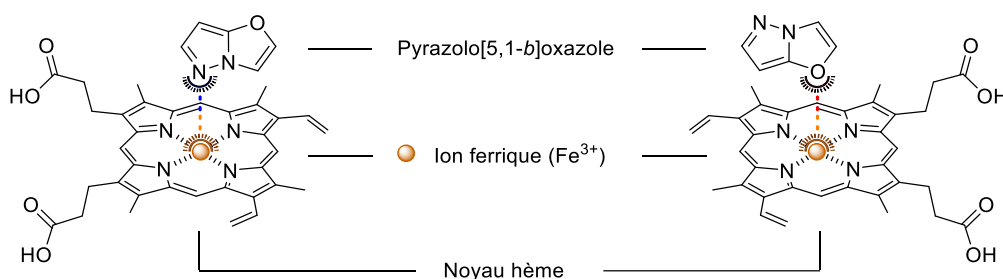


Figure 39. Relevé des activités observées pour les dérivés aminoisoxazoles synthétisés

Ces réseaux moléculaires ont permis d'esquisser la structure d'un motif hétérocyclique inédit amené à être fonctionnalisé : le pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (Figure 40). Ce *scaffold* pensé à l'appui du modèle connu de Bemis et Murcko intègre au sein de son squelette deux hétérocycles de petite taille qui sont le pyrazole et l'oxazole.

Figure 40. Représentation de Markush du pyrazolo[5,1-*b*]oxazole fonctionnalisable

Ceci permet d'aspirer à un bicyclic muni d'éléments peu étudiés sur les noyaux hèmes et pouvant présenter une intense affinité avec ces derniers et plus particulièrement avec ceux présents chez IDO et/ou TDO (Figure 41).

Figure 41. Interactions potentielles entre le noyau hème et le nouveau motif pyrazolo[5,1-*b*]oxazole

Les sources d'inspiration de ce schéma moléculaire ainsi que la synthèse et la fonctionnalisation de ce dernier seront présentées au cours de la troisième partie de ce manuscrit (*cf.* Chapitre 3). Nous y trouverons également les premières lueurs de son application en chimie médicinale dans le cadre de ce projet d'étude.

### 3. Synthèse d'une série imidazo[1,5-*b*]indazole à fort potentiel

Au cours de la synthèse du composé **4** inscrit dans la famille des imidazo[1,5-*b*]indazoles, certains intermédiaires ont également été évalués biologiquement (Figure 42). Ces derniers ont fait preuve de résultats intéressants, montrant pour la plupart une sélectivité envers TDO. De plus, l'un d'entre eux présente un fort potentiel de valorisation. Il sera alors employé comme entité de référence pour la synthèse de nouveaux dérivés de cette famille chimique.

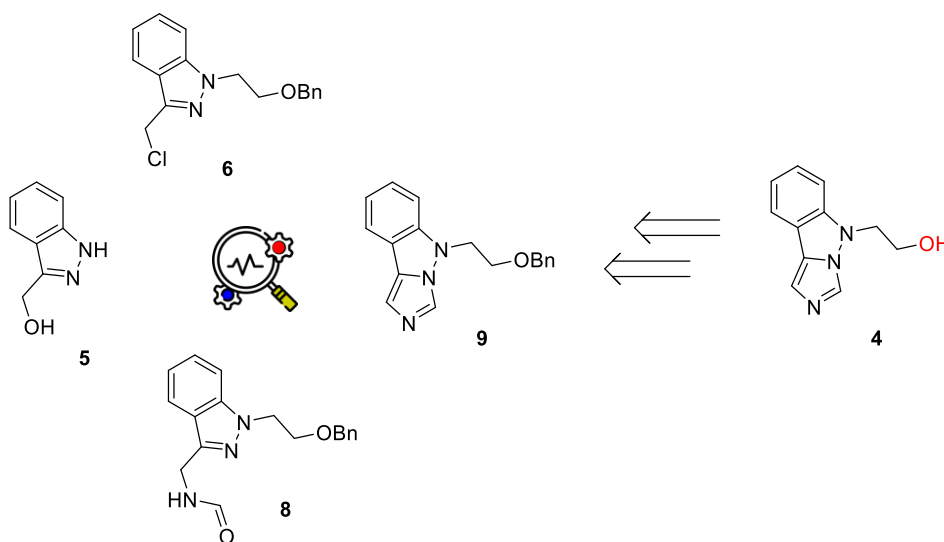


Figure 42. Structures des intermédiaires évalués biologiquement au cours de la synthèse du 2-(5H-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)éthan-1-ol (**4**)

La stratégie de synthèse, sa mise en œuvre, et l'étude des activités enzymatiques des ligands/inhibiteurs conçus seront détaillées en quatrième partie de cet écrit (cf. Chapitre 4).

Ainsi, trois axes de recherche ont pu être établis, donnant vie à ce projet au travers de la conception d'un modèle pharmacologique et de ses dérivés, de la conception et fonctionnalisation d'un motif original, et de la synthèse d'analogues inédits d'une structure de type imidazo[1,5-*b*]indazole (Figure 43).

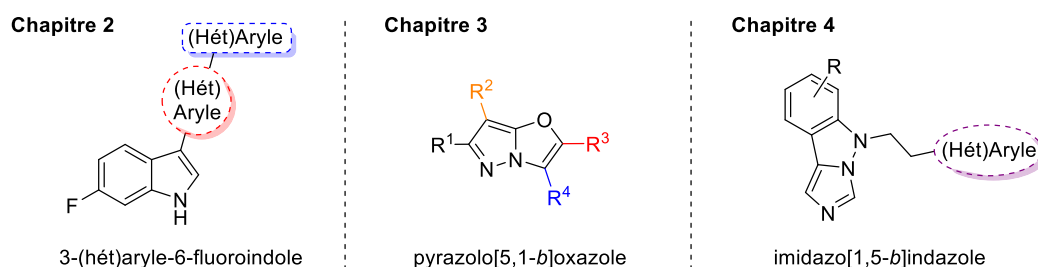


Figure 43. Récapitulatif de l'ordre d'étude des familles moléculaires explorées au cours de ce projet

## CHAPITRE 2

Synthèse d'une série

6-fluoro-3-(hét)aryle-1*H*-indole

à partir d'un modèle pharmacologique

et des principes de bioisostérie



## I. Les principes d'isostérie et de bioisostérie

### A. Définition de l'isostérie

Le concept d'isostérie survient pour la première fois au début du 20<sup>ème</sup> siècle et revient au chercheur Irving Langmuir. Dans sa définition, ce dernier y relie le terme d'isostérie au caractère électronique des molécules et plus précisément à la règle de l'octet des atomes. En effet, Langmuir précise que deux composés peuvent être appelés « isostères » lorsqu'ils possèdent le même nombre d'atomes au sein de leur structure et par conséquent le même nombre d'électrons. Le postulat émis stipule que lorsque ces conditions sont réunies, un arrangement identique de ces électrons s'effectuerait le long des squelettes moléculaires, assignant ainsi des propriétés physiques similaires à ces molécules.<sup>101</sup>

Cette définition sera élargie par une règle établie par Grimm en 1925, appliquant également ce principe aux groupements. Cette règle, appelée loi de déplacement par l'hydrogène de Grimm, est une hypothèse selon laquelle « les atomes présents dans les quatre colonnes précédant celle des gaz nobles voient leurs propriétés changer suite à l'ajout d'un à quatre atomes d'hydrogène. L'ajout de cet atome d'hydrogène permet à ce nouveau pseudo-atome d'adopter un comportement similaire à celui du groupe de la colonne suivante. » (Tableau 2).<sup>102,103</sup>

Tableau 2. Loi de déplacement par l'hydrogène de Grimm

| C | N  | O               | F               | Ne              |
|---|----|-----------------|-----------------|-----------------|
|   | CH | NH              | OH              | FH              |
|   |    | CH <sub>2</sub> | NH <sub>2</sub> | OH <sub>2</sub> |
|   |    |                 | CH <sub>3</sub> | NH <sub>3</sub> |
|   |    |                 |                 | CH <sub>4</sub> |

<sup>101</sup> Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, 41 (10), 1543–1559.

<sup>102</sup> Grimm, H. G. *Z. Electrochem.* **1925**, 31, 474–480.

<sup>103</sup> Grimm, H. G. *Naturwissenschaften* **1929**, 17, 557–564.

## B. La bioisostérie

Le terme de bioisostérie n'a été élaboré que bien plus tard, dans les années 50, où Harris Friedman énonce que tout ion, atome, ou molécule, émettant des propriétés biologiques analogues, peuvent être appelés bioisostères.<sup>104</sup> Cette vaste relation entre structure et activité s'appuie sur les travaux menés par H. Erlenmeyer faisant la découverte d'espèces structurellement distinctes et appréhendées de façon similaire par un même système biologique.<sup>105,106</sup> Une définition qui sera par la suite affinée par Alfred Burger en 1991, limitant uniquement ce terme aux groupements ou molécules. Il caractérise ainsi de bioisostère tout composé ou groupement présentant une structure tridimensionnelle ainsi que des propriétés physiques quasi équivalentes affectant de façon identique la même espèce bioactive.<sup>107</sup>

Il existe aujourd'hui pléthore de bioisostères répertoriés dans la littérature répartis selon deux familles type : les bioisostères classiques et les bioisostères non classiques (Tableau 3).<sup>108,109</sup>

Ces familles diffèrent principalement par leur restriction ou non à la définition émise par Grimm sur la covalence des atomes. Dans le cadre de la bioisostérie classique, les fragments autorisés doivent se trouver au sein du même groupe de pseudo-atomes : les atomes « monovalents » sont substitués par d'autres atomes du même type et ainsi de suite. Ce type de bioisostérie inclut également une deuxième possibilité : celle d'échanger deux noyaux cycliques équivalents (ex. : remplacement d'un phényle par un thiophène).

La famille des bioisostères non classiques s'étend, elle, à des modifications plus atypiques des groupements. Elle permet par exemple d'intervertir des motifs cycliques par des motifs acycliques.<sup>110</sup> Par ailleurs, cette famille autorise l'équivalence entre différents groupes fonctionnels comme l'acide carboxylique et le sulfonamide. Pour terminer, l'un des points également toléré par la bioisostérie non classique est celui de la rétroisostérie : inversion de l'ordre des atomes au sein d'un même groupe fonctionnel.

<sup>104</sup> Friedman, H. L., Symposium on Chemical-Biological Correlation, **1951**, publ. No. 206, p.295-356.

<sup>105</sup> Erlenmeyer, H.; Furger, H. P. *Helv. Chim. Acta*, **1943**, 26 (1), 366–368.

<sup>106</sup> Erlenmeyer, H.; Bitterli, P.; Sorkin, E. *Helv. Chim. Acta*, **1948**, 31 (2), 466–470.

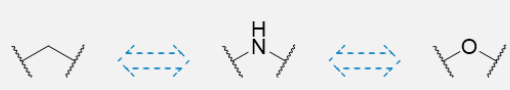
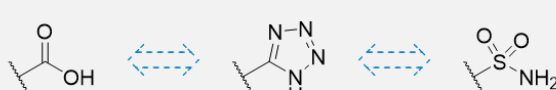
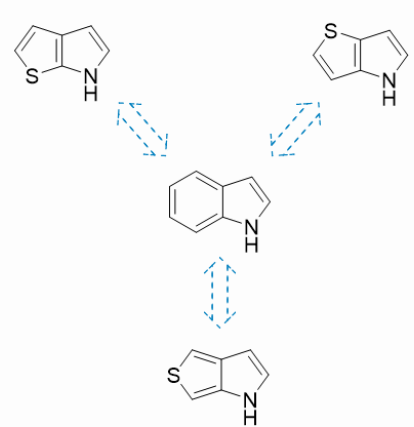
<sup>107</sup> Burger, A. Isosterism and Bioisosterism in Drug Design. In *Progress in Drug Research*; **1991**; Vol. 37, pp 287–371.

<sup>108</sup> Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54 (8), 2529–2591.

<sup>109</sup> Meanwell, N. A. *J. Agric. Food Chem.* **2023**, ASAP, <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c00765>

<sup>110</sup> Lima, L. M.; Barreiro, E. J. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12 (1), 23–49.

Tableau 3. Classification et répertoriage des familles de bioisostères équivalents

| Bioisostères classiques                                                                                                           | Bioisostères non classiques                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><u>Atomes ou groupes de même valence</u></p>  | <p><u>Groupes fonctionnels</u></p>                                                                                                                                           |
| <p><u>Noyaux cycliques équivalents</u></p>      | <p><u>Structures cycliques et acycliques</u></p>  <p>Méthylèneaminoxy méthyle (MAOMM)</p>  |
|                                                                                                                                   | <p><u>Rétro-isostérie</u></p>                                                                                                                                               |

### 1. Les intérêts de la bioisostérie

L'application du principe de bioisostérie présente de réels avantages pour la recherche pharmaceutique dans l'optimisation des propriétés physicochimiques et métaboliques de molécules. En effet, l'échange de certains groupements/fragments de ces composés contre leurs bioisostères classiques, ou non classiques, peut s'avérer bénéfique pour ces derniers du fait de leurs actions potentielles telles que :

- L'intensification des interactions intermoléculaires entre le composé et sa cible.
  - Adoption d'une meilleure conformation.
  - Création d'interactions ioniques.
  - Création d'interactions de type Van der Waals.
  - Création de liaisons hydrogène.
  - Accentuation du caractère hydrophile ou hydrophobe.

- Ou l'évolution des paramètres pharmacodynamiques.
  - Changement du pKa.
  - Accroissement de la lipophilie (logP).
  - Amélioration de la solubilité du produit.
  - Amélioration de la clairance (aptitude d'un tissu ou d'un organe à éliminer l'espèce bioactive).
  - Amélioration de la biodisponibilité.
  - Amélioration de la perméabilité cellulaire.
  - Abaissement de la toxicité cellulaire.
  - Ralentissement ou accentuation de la vitesse de métabolisation.

L'ensemble de ces éléments nous incite donc à faire appel au principe de bioisostérie pour la poursuite de notre projet dans la recherche de nouveaux ligands de la Tryptophane-2,3 dioxygénase (TDO).

## II. Définition d'un modèle pharmacologique à partir du principe de bioisostérie

### A. Repérage de précurseurs prometteurs

Au cœur du catalogue des dérivés affins de TDO, de nombreux travaux de recherche ont fait la découverte de composés issus d'un même groupe : les indoles. Pour cause, l'intense sélectivité de TDO envers le *L*-tryptophane montre l'existence d'un réel challenge autour de la découverte de ligands originaux ciblant cette dernière. En raison de notre besoin d'éléments fluorés, nous avons examiné ces motifs indoliques et tenté de repérer la présence de fluoroindoles sans, *à priori*, exiger d'emplacement particulier pour cet halogène. Bien que TDO émette une forte sélectivité vis-à-vis de son substrat, plus de 1 000 espèces indoliques fluorées ont été recensées comme étant actives sur cette dernière. Parmi elles, deux molécules phares ont pu être identifiées : le **LM10** et le composé **680C91** (Figure 44).

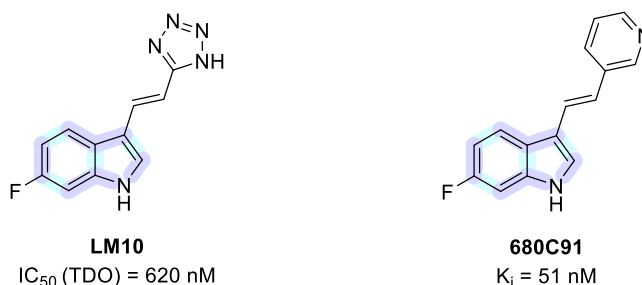


Figure 44. Structure et propriétés biologiques des composés **LM10** et **680C90**

Ces espèces indoliques C-6 fluorées semblent montrer que notre enzyme d'intérêt tolère la présence d'un atome de fluor en cette position en arborant respectivement une  $IC_{50}$  (TDO) = 620 nM et un  $K_i$  = 51 nM pour les composés **LM10** et **680C91**. Leur affinité prononcée avec la Tryptophane-2,3 dioxigénase, accompagnée d'une faible biodisponibilité et d'une mauvaise solubilité reportées pour le composé **680C91**,<sup>92</sup> nous a encouragés à élaborer un modèle pharmacologique à partir de ces deux exemples moléculaires.

### 1. Étude des caractéristiques du **LM10** et du composé **680C91**

Les squelettes arborés par les composés **LM10** et **680C91** font preuve d'une forte lipophilie au travers du nombre d'insaturations et de l'atome de fluor qu'elles présentent (Figure 45) ; Une caractéristique confirmée par la prédiction de leur lipophilie au travers du cLogP.<sup>111</sup> Il s'agit là d'un aspect important pour ces molécules car leur motif indole semble trouver efficacement sa place dans la poche dominante et hydrophobe du site actif (poche A).

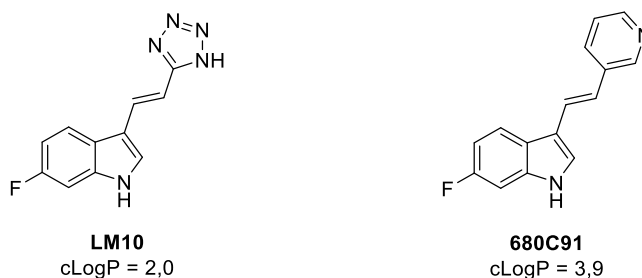


Figure 45. Rappel des structures des composés **LM10** et **680C91** accompagné de leurs valeurs de logP simulées

Bien que le **LM10** fasse preuve d'une meilleure solubilité et biodisponibilité que le composé **680C91**,<sup>92</sup> il continue de présenter un motif alcène au sein de sa structure : motif que nous souhaiterions moduler afin d'améliorer son potentiel de ligand.

<sup>111</sup> Simulation effectuée sur le site <https://www.icoa.fr/> avec l'outil MolDesc sur la plateforme SB&C

## B. Application du principe de bioisostérie à la série des 6-fluoro-3-vinyl-1*H*-indoles

### 1. Les indoles C-3 arylés : bioisostères des composés **LM10** et **680C91**

Des études complémentaires effectuées sur le **LM10** et le **680C91** ont opté pour l'utilisation de bioisostères non classiques, réunissant l'alcène et son substituant pour former les bicycles fusionnés équivalents : benzotriazole et isoquinoléine (Figure 46).<sup>112</sup> Cette idée a également été employée dans les travaux de recherche menées par S. Ninkovic *et al.* appliquant des modifications structurales au niveau de l'hétérocycle polyazoté. Néanmoins, les résultats obtenus par ces modifications ne permettent pas une utilisation diagnostique.<sup>113</sup>

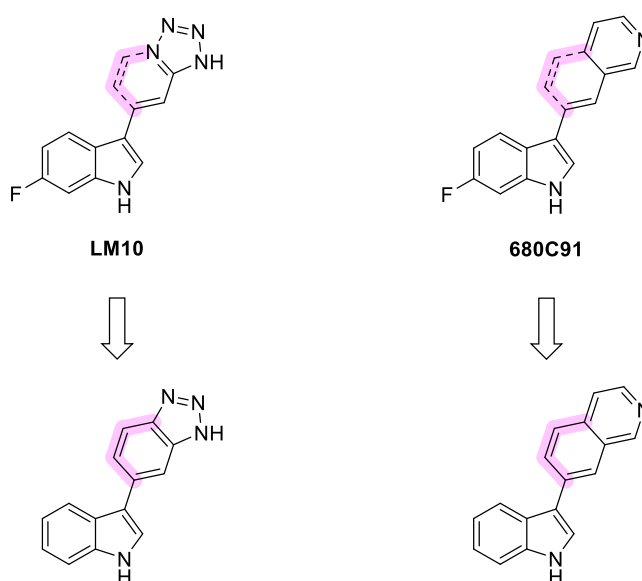


Figure 46. Bioisostères conceptualisés par extension de l'alcène par A. Kozlova *et al.*

En résumé, ni la fusion de ces deux motifs ni les modulations effectuées sur la partie hétérocyclique n'ont permis d'améliorer suffisamment le potentiel de ces composés pour en faire des agents de diagnostic. Par conséquent, ces observations nous forcent à nous questionner sur l'impact biologique de cette forte rigidité infligée au squelette.

### 2. Élaboration du modèle pharmacologique pour la série des 6-fluoro-1*H*-indoles

Nous nous sommes ainsi engagés dans l'élaboration d'un modèle pharmacologique disruptif recrutant un phényle pour le rôle du bras espaceur (Figure 47).

<sup>112</sup> Kozlova, A.; Thabault, L.; Liberelle, M.; Klaessens, S.; Prévost, J. R. C.; Mathieu, C.; Pilotte, L.; Stroobant, V.; Van Den Eynde, B.; Frédérick, R. *J. Med. Chem.* **2021**, 64 (15), 10967–10980.

<sup>113</sup> Ninkovic, S.; Crosignani, S.; McAlpine, I. J.; Collins, M. R.; Scales, S. A.; Maderna, A.; Wythes, M. US 2016/0272628 A1, **2016**.

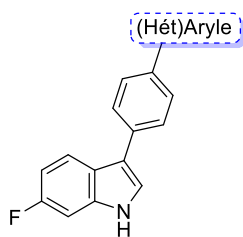


Figure 47. Structure générale du modèle pharmacologique établi

Ce choix de point de départ nous permet d'apporter une flexibilité intermédiaire conservant les deux liaisons simples présentes chez le **LM10** et le **680C91** permettant une rotation axiale tout en empêchant l'isomérisation de l'alcène initial.

### III. Validation du modèle pharmacologique par la synthèse des bioisostères des composés **LM10** et **680C91**

#### A. Mise au point d'une procédure généralisée

##### 1. Analyse rétrosynthétique de la voie de synthèse

Afin de pouvoir rapidement concevoir une librairie de composés, une voie de synthèse généralisée a été conçue. Cette séquence réactionnelle pourra ensuite être appliquée à de multiples dérivés en cas de validation du modèle. Ainsi, l'analyse rétrosynthétique effectuée a permis de constater un point de déconnexion (Déc.) possible accompagné de quatre transformations fonctionnelles (Tf.) (Schéma 22 et Schéma 23).

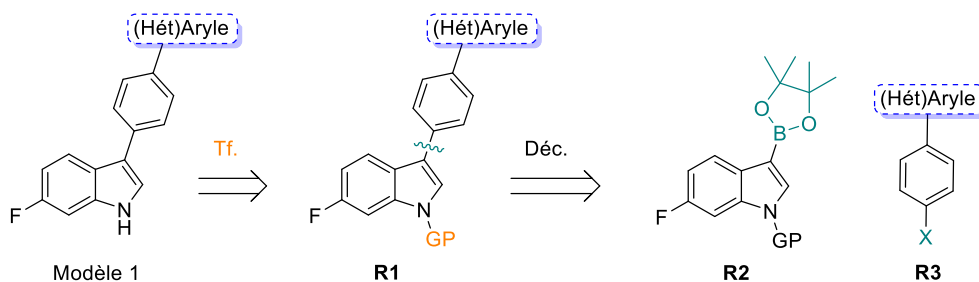


Schéma 22. Analyse rétrosynthétique du modèle pharmacologique de la série 6-fluoroindolique

Le composé modèle peut tout d'abord, selon un ordre rétrosynthétique, subir une transformation fonctionnelle consistant en une protection du noyau indole. Puis, une première déconnexion est effectuée en position C-3 de ce dernier, laissant apparaître deux équivalents rétrosynthétiques **R2** et **R3**, à savoir un ester boronique et un dérivé halogéné.

Par la suite, l'analyse rétrosynthétique du fragment **R2** indique trois transformations fonctionnelles successives passant par le dérivé indolique halogéné en position C-3 (Schéma 23). L'élimination finale du groupement protecteur introduit en début de rétrosynthèse permet alors d'esquisser en tête de la séquence réactionnelle la structure du 6-fluoroindole.

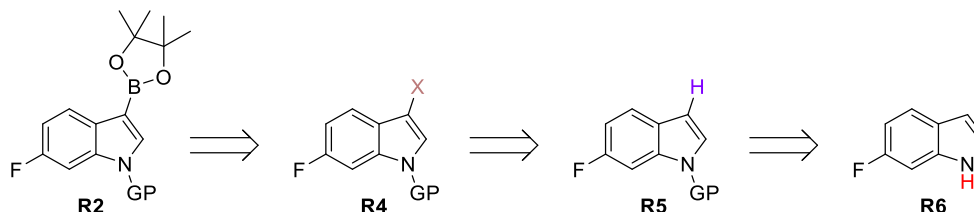


Schéma 23. Suite de l'analyse rétrosynthétique de la série 6-fluoroindolique

Nous pouvons de cette manière conclure que l'adoption de cette voie rétrosynthétique ainsi que le choix d'attribution des groupements fonctionnels nous permettent d'aborder une synthèse convergente de nos dérivés. Cette stratégie nous donnera ultérieurement l'opportunité d'un échantillonnage rapide de nos produits.

## 2. Synthèse du socle 6-fluoro-3-pinacolborane-1*H*-indole

De premières conditions ont été expérimentées pour former l'intermédiaire **R2**. Tout d'abord, la protection de l'indole avec un groupement *tert*-butoxycarbonyl (Boc) permet de former le composé **18** avec un rendement de 96%. (Schéma 24) Ce dernier subit par la suite une étape d'halogénéation en présence de NBS (1,2 éq.) dans le dichlorométhane à 40 °C, suivie d'une étape de borylation de Miyaura en raison de l'impossibilité d'isoler le produit **19** pur. Cependant, le socle **20** attendu n'a pas pu être formé en raison de la déshalogénéation du substrat de départ, nous incitant alors à partir à la recherche de nouvelles conditions expérimentales.

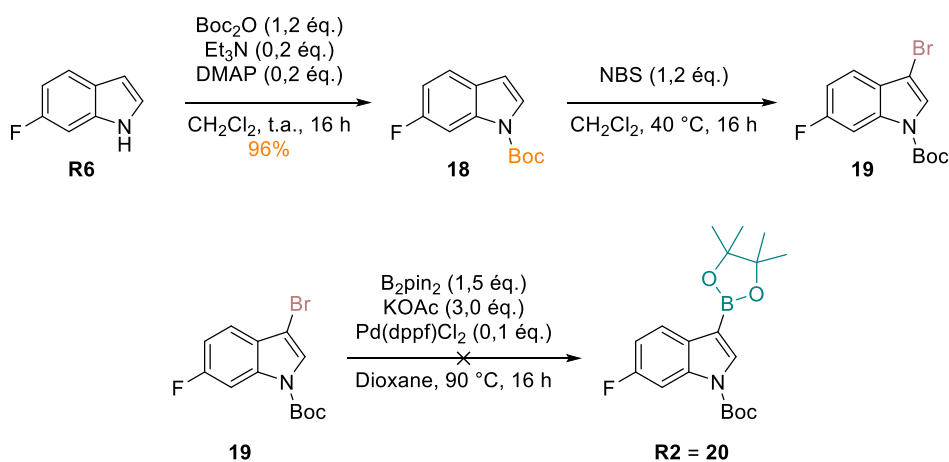


Schéma 24. Première tentative de synthèse du socle 6-fluoro-3-pinacolborane-1*H*-indole<sup>113</sup>

De ce fait, une nouvelle voie de synthèse a été repérée dans la littérature inversant l'ordre des étapes de protection et d'halogénéation avant insertion du pinacolborane. Ces conditions nous laissent ainsi obtenir le composé **21** avec un faible rendement de 30% (Schéma 25).<sup>39</sup> Ce dernier a ensuite été employé dans la dernière étape menant au produit **20** en présence de pinacolborane (1,5 éq.), de triéthylamine (4,0 éq.) et de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,03 éq.) à 80 °C dans le toluène. L'application de ces conditions nous a par conséquent autorisé à produire le composé **20** souhaité, accompagné cependant de traces de dégradation indissociables.

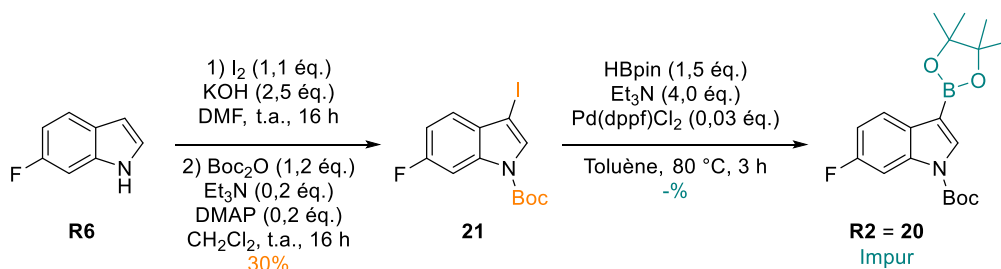


Schéma 25. Seconde tentative de synthèse du socle 6-fluoro-3-pinacolborane-1H-indole

Une nouvelle et dernière tentative de synthèse a été entreprise, promettant d'obtenir le composé souhaité en seulement deux étapes. En effet, cette séquence réactionnelle envisage de se libérer de la formation d'un dérivé halogéné intermédiaire. Cette voie de synthèse fait se succéder une étape de *N*-protection et de borylation de la position *C*-3 par *C*-H activation à l'iridium (Schéma 26).<sup>114</sup>

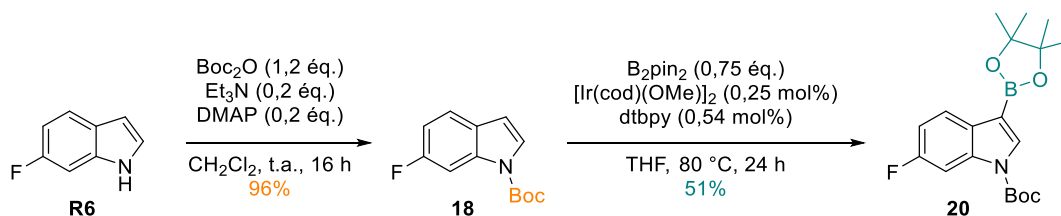


Schéma 26. Voie de synthèse finale du socle 6-fluoro-3-pinacolborane-1H-indole du modèle pharmacologique

Ces conditions faisant intervenir du bis pinacolborane (0,75 éq.) en présence d'un complexe catalytique [Ir(cod)(OMe)]<sub>2</sub>/dtbpy, activé préalablement dans le milieu, permettent enfin d'obtenir le produit **20** avec un rendement modéré de 51% par chauffage à reflux sous atmosphère inerte.

L'obtention du socle indolique du modèle pharmacologique de cette série permet maintenant d'envisager son utilisation pour la phase de dérivatisation à venir. Néanmoins, la réalisation de cette série d'analogues s'effectuera à condition que le potentiel d'insertion du phényle en tant que bioisostère de l'alcène soit confirmé.

<sup>114</sup> Liu, T.; Shao, X.; Wu, Y.; Shen, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51 (2), 540–543.

### 3. Application du 6-fluoro-3-pinacol-borane-1*H*-indole à la synthèse des bioisostères des composés **LM10** et **680C91**

La préparation des analogues bioisostériques des composés **LM10** et **680C91** peut maintenant être effectuée, faisant usage du réactif **20** confectionné et des dérivés halogénés respectifs.

L'analogue arylé du composé **680C91** nécessite la préparation de la 3-(4-bromophényl)pyridine. Cette dernière a été réalisée par couplage pallado-catalysé à l'aide d'acide pyridin-3-ylboronique et d'un excès du 1,4-dibromobenzène, le tout mis en solution dans le dioxane à 90 °C pendant 16 h (Schéma 27). La pyridine C-3 arylée **22** a ainsi été obtenue avec 26% de rendement pouvant dorénavant réagir avec l'ester boronique **20** préalablement façonné.

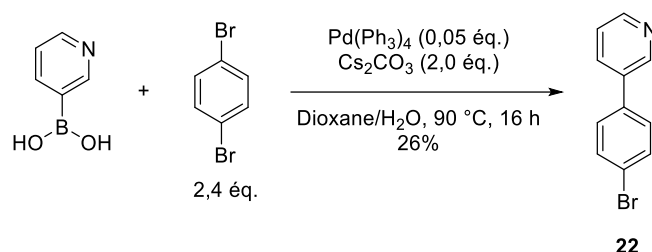


Schéma 27. Préparation du dérivé bromé 3-(4-bromophényl)pyridine

Un couplage de Suzuki-Miyaura a donc été appliqué entre le composé **20** et les dérivés bromés portant les motifs pyridine et tétrazole (Schéma 28). Pour cela, le complexe catalytique comportant du Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> et du SPhos a été utilisé en présence de la base inorganique K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, solvaté par un mélange dioxane/eau, et chauffé à 70 °C pendant 16 heures en présence des autres réactifs.<sup>112</sup> Les composés ciblés ont ainsi été isolés avec des rendements respectifs corrects de 59 et 78% pour le tétrazole **23** et la pyridine **24**.

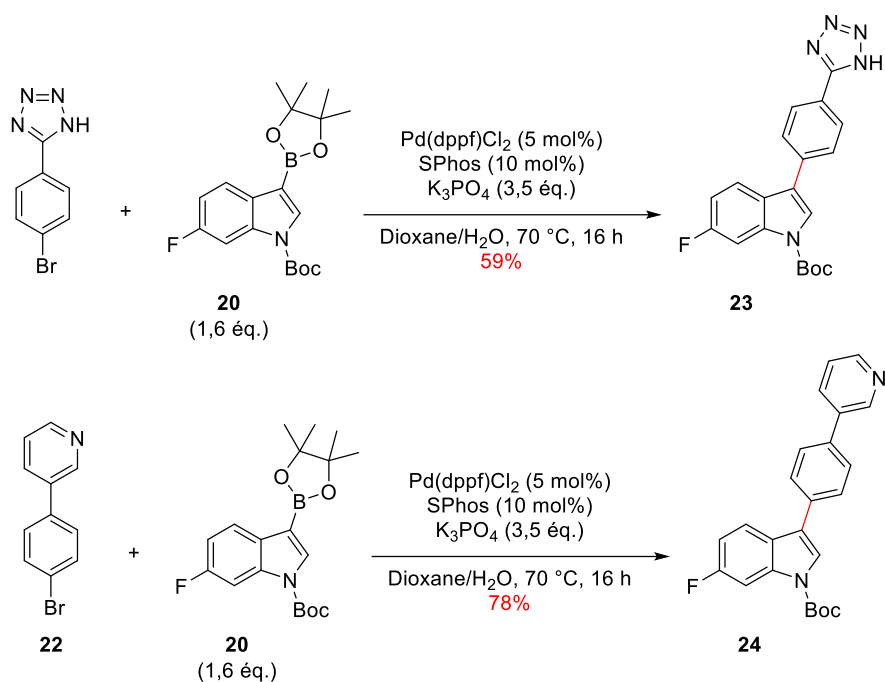


Schéma 28. Couplage de Suzuki-Miyaura appliqué à la synthèse des bioisostères des composés **LM10** et **680C91**

Diverses conditions expérimentales de déprotection ont ensuite été entreprises, permettant de trouver celles favorisant l'apparition des produits finaux escomptés. Par conséquent, l'emploi du  $\text{K}_2\text{CO}_3$  pour le tétrazole et de l'acide trifluoroacétique pour la pyridine sont les conditions ayant été retenues pour leur déprotection. Elles ont ainsi permis l'obtention de rendements quantitatif et de 75%, respectivement pour les composés **25** et **26** (Schéma 29).

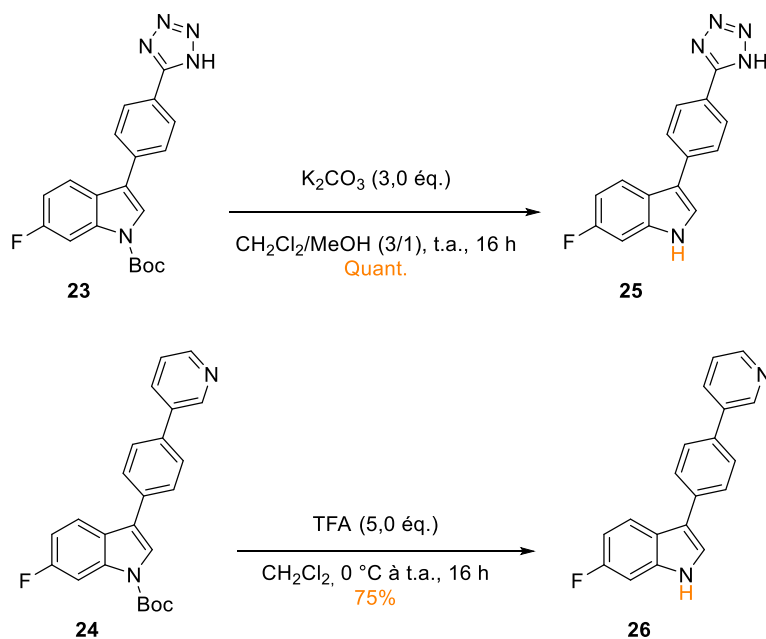


Schéma 29. Étape de déprotection menant aux bioisostères des composés d'appui du modèle pharmacologique

Les propriétés biologiques de ces analogues bioisostériques servant à la validation du modèle de cette étude ont *a posteriori* été relevées, montrant des résultats divergents (Figure 48).

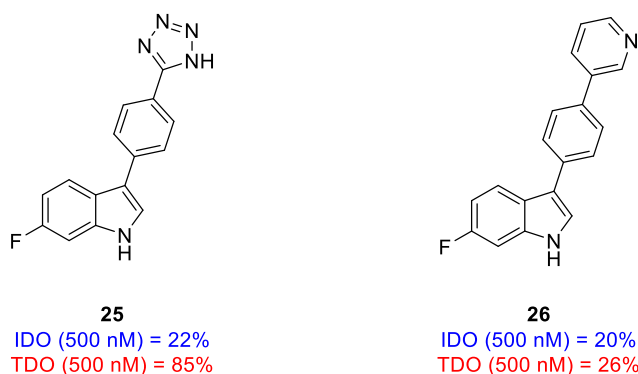


Figure 48. Évaluation biologique des bioisostères des composés **LM10** et **680C91**

En effet, l'analogue **25** présentant le motif tétrazole exprime une forte affinité et sélectivité pour l'enzyme cible de ce projet avec un taux d'inhibition élevé de 85% à 500 nM sur TDO (contre 22% sur IDO). Cependant, le motif pyridine du composé **26** n'a, quant à lui, eu aucun succès sur les deux enzymes. Par conséquent, cela indique qu'il semble nécessaire de modifier la nature de l'hétérocycle pour une meilleure insertion de ce dernier dans la poche hôte. En effet, il est probable que cette perte d'activité soit due à l'absence d'interactions favorables avec les résidus alentours ou avec le noyau hème. Toutefois, les valeurs obtenues pour ce motif pyridine n'invalident nullement le modèle pharmacologique instauré au vu des résultats obtenus pour le dérivé tétrazole.

Suite à ce constat, nous avons fait le choix d'effectuer la synthèse d'une série de dérivés polyazotés afin d'explorer les diverses possibilités existantes pouvant mener à la découverte d'un *hit* prometteur.

#### IV. Affectation du modèle pharmacologique à la synthèse d'espèces liantes de la Tryptophane-2,3 dioxygénase

##### A. Synthèse des dérivés polyazotés

La préparation d'une première série de molécules polyazotées a ainsi été appliquée, contenant des hétérocycles à 5 chaînons incluant deux à quatre atomes d'azotes dont les positions ont été alternées (Figure 49). Ainsi, certains de ces hétéroatomes pourront à l'occasion présenter une liaison hydrogène, source d'interactions additionnelles potentielles.

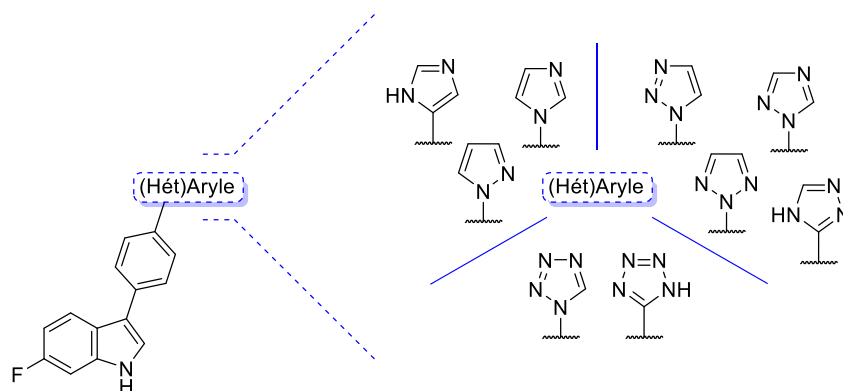


Figure 49. Illustration de la gamme de motifs polyazotés envisagée

## 1. Préparation des substituants polyazotés

### a. Synthèse du second motif tétrazole

L'analogue direct du tétrazole de référence a été synthétisé par le biais de trois étapes consécutives au sein d'une même expérience, procurant le dérivé 1-(4-bromophényl)-1H-tétrazole **27** avec un rendement global de 89% (Schéma 30).<sup>115</sup>

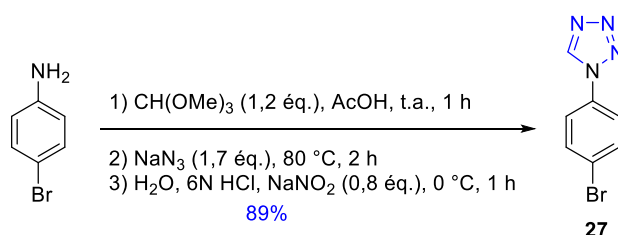


Schéma 30. Préparation du dérivé 1-(4-bromophényl)-1H-tétrazole

Dans un premier temps, l'orthoformiate de triméthyle est utilisé en présence d'acide acétique avec la 4-bromoaniline pour générer le formimidate de méthyle. Dans un second temps, l'azoture de sodium viendra s'ajouter, permettant l'élimination d'un équivalent de méthanoate de sodium puis l'obtention du tétrazole **27** par cyclisation intramoléculaire. Pour finir, l'ajout d'un mélange d'acide chlorhydrique et de nitrure de sodium à 0 °C servira à « quencher » l'excès d'azoture n'ayant pas réagi.

### b. Synthèse de dérivés 1,2,3- et 1,2,4-triazolo

La synthèse d'une série de quatre composés triazolo a été également envisagée. Celle-ci propose des enchaînements 1,2,3- et 1,2,4-triazolo avec ou sans la présence de donneurs de liaisons hydrogène. Pour cela, la préparation de trois de ces dérivés a été nécessaire.

<sup>115</sup> Xiao, D.; Zhu, Y.; Hu, Y.; Wang, H.; Liu, Y.; Li, J.; Sun, D.; Wang, Z.; Wei, Y.; Wang, Z.; Tang, G.; Jing, L. WO 2021/03806 A1, 2021.

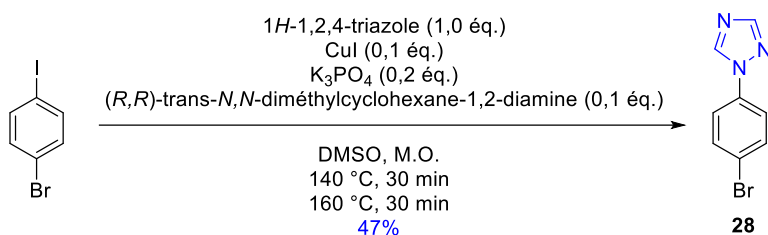


Schéma 31. Préparation du 1-(4-bromophényl)-1H-1,2,4-triazole

Le 1-(4-bromophényl)-1H-1,2,4-triazole (**28**), a pu être obtenu à 47% grâce à une amination catalysée au cuivre partant du 1-bromo-4-iodobenzène (Schéma 31).<sup>116</sup>

La conception du 1-(4-bromophényl)-1H-1,2,3-triazole a pour sa part fait l'objet d'une réaction issue de la chimie « click », et plus précisément d'une réaction de type CuAAC (Copper catalyzed Azide-Alkyne Cyclisation) (Schéma 32).<sup>117</sup> Cette expérience fait premièrement réagir en solution le 1-azido-4-bromobenzène et le triméthylsilylacétylène pour effectuer une cyclisation. Il s'ensuit alors une phase d'attaque du méthanoate de potassium formé *in situ* sur le triméthylsilyle, rompant la liaison existante avec l'hétérocycle pour former le dérivé 1H-1,2,3-triazolo **29** avec un rendement de 69%.

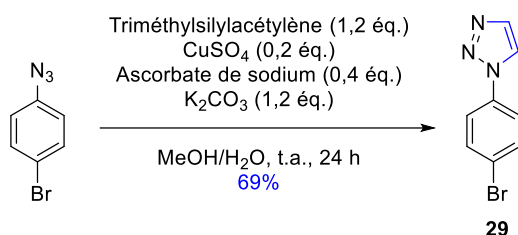


Schéma 32. Synthèse du 1-(4-bromophényl)-1H-1,2,3-triazole

Pour clôturer cette série de triazoles, la synthèse du 2H-1,2,3-triazole a été réalisée selon une séquence de quatre étapes (Schéma 33). La première étape consiste en la condensation de la phénylhydrazine sur le glyoxal formant ainsi l'hydrazineylidène **30** avec un rendement satisfaisant de 76%. Sa mise en réaction avec les 1,2 équivalents de *N,N*-diméthylhydrazine provoque alors la condensation de cette dernière sur l'aldéhyde restant du composé **30**. Par la suite, l'ajout progressif d'iodométhane permettra de former le sel d'iodure **31** qui sera engagé dans une réaction de substitution intramoléculaire en présence d'une base dans un milieu polaire aprotique chauffé à 50 °C. Ces conditions réactionnelles favorisent ainsi la cyclisation du réactif, induisant le départ de la triméthylamine nucléofuge, générant le 2H-1,2,3-triazole **32** attendu avec un rendement de 57% lors de cette dernière étape.

<sup>116</sup> Wacker, D. A.; Wang, Y.; Broekema, M.; Rossi, K.; Oconnor, S.; Hong, Z.; Wu, G.; Malmstrom, S. E.; Hung, C. P.; Lamarre, L.; Chimalakonda, A.; Zhang, L.; Xin, L.; Cai, H.; Chu, C.; Boehm, S.; Zalaznick, J.; Ponticello, R.; Sereda, L.; Han, S. P.; Zebo, R.; Zinker, B.; Luk, C. E.; Wong, R.; Everlof, G.; Li, Y. X.; Wu, C. K.; Lee, M.; Griffen, S.; Miller, K. J.; Krupinski, J.; Robl, J. A. *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (18), 7499–7508.

<sup>117</sup> Chen, C. yi; Lu, X.; Holland, M. C.; Lv, S.; Ji, X.; Liu, W.; Liu, J.; Depre, D.; Westerduin, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020 (5), 548–551.

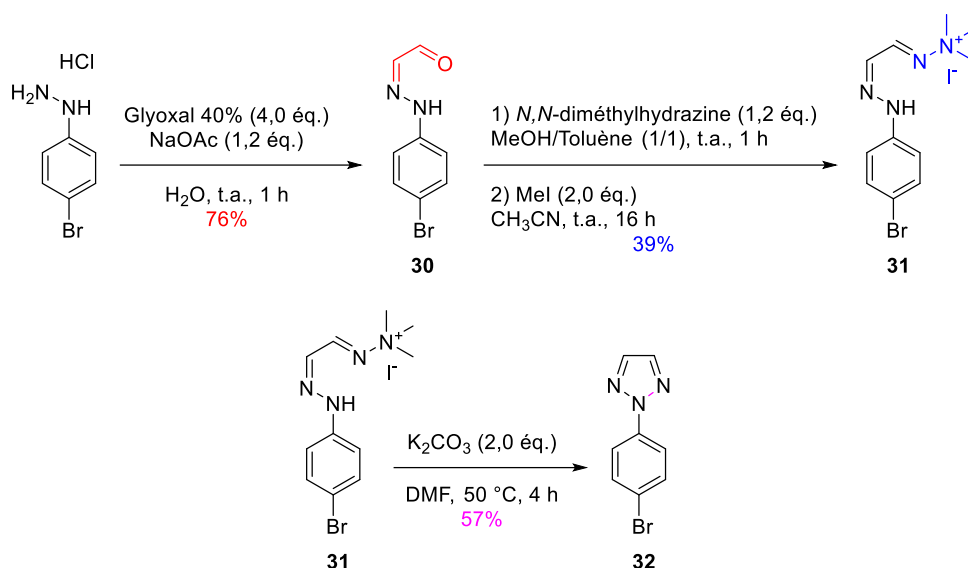


Schéma 33. Synthèse du 2-(4-bromophényl)-2H-1,2,3-triazole

### c. Synthèse de produits dérivés diaotés

Afin de compléter notre collection de composés hétérocycliques, nous avons souhaité préparer une liste de trois réactifs diaotés pour l'étude de nos relations structure-activité sur cette série de 6-fluoroindoles.

La production des dérivés halogénés 1H-imidazole et 1H-pyrazole s'obtient par substitution nucléophile des différents azoles sur le 1-bromo-4-fluorobenzène (Schéma 34). Les conditions expérimentales faisant appel à ces réactifs, ainsi qu'au  $K_3PO_4$  et au DMF, permettent avec un chauffage réactionnel d'1 heure à 190 °C sous irradiations micro-ondes de fournir les deux espèces attendues **33** et **34** avec d'excellents rendements respectifs de 77% et 83%.

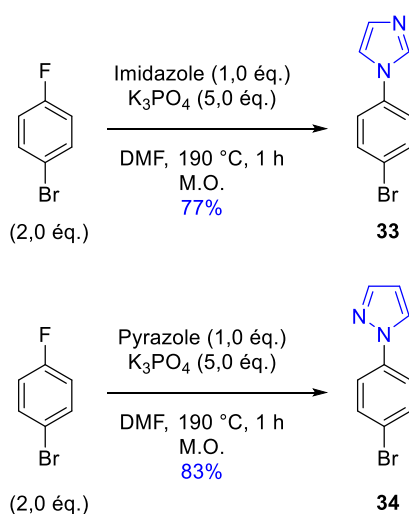


Schéma 34. Synthèse des dérivés imidazole et pyrazole par substitution nucléophile

De son côté, l'obtention du 4-(4-bromophényl)-1*H*-imidazole s'effectue par utilisation du formamide en guise de solvant et réactif dans un milieu chauffé à 140 °C en présence de la bromoacétophénone (Schéma 35).<sup>118</sup> Par conséquent, le composé **35** a pu être isolé avec un excellent rendement de 72%.

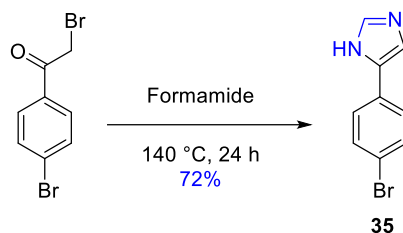


Schéma 35. Préparation de l'imidazole sous forme protonée

## 2. Réaction de couplage de Suzuki-Miyaura sur les divers dérivés azolés

L'ensemble des produits confectionnés dans cette première partie d'étude peut dès à présent être employé dans une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura avec l'ester boronique **20** (Schéma 36).

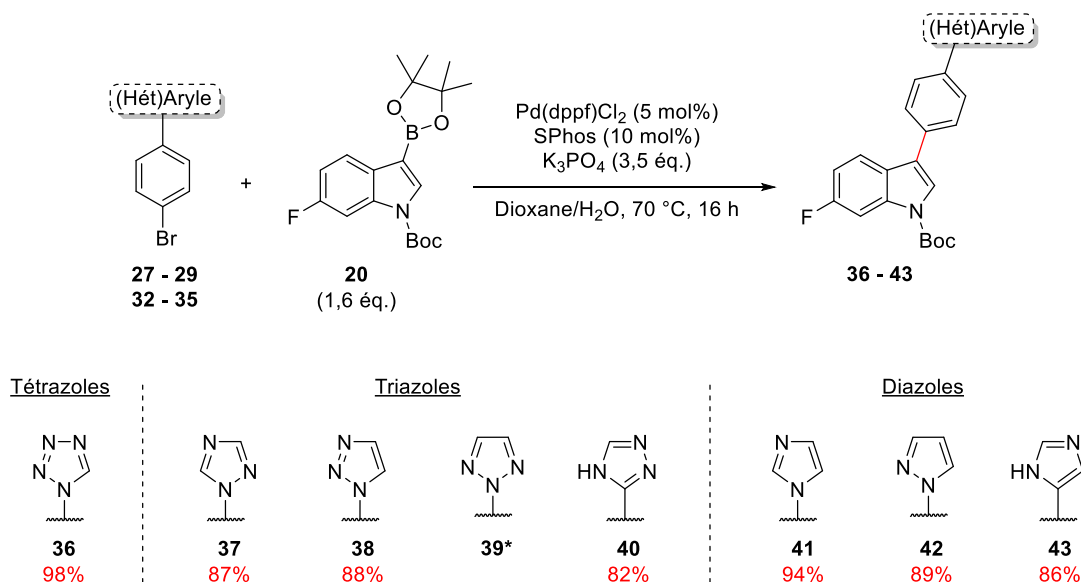


Schéma 36. Étape de couplage de Suzuki-Miyaura appliquée aux dérivés halogénés sélectionnés ;

\*Produit obtenu sur deux étapes

L'application des conditions de couplage indiquées permet d'obtenir les derniers intermédiaires de la suite réactionnelle établie avec des rendements oscillant entre 82 et 98%.

<sup>118</sup> Huang, P. Q.; Kahraman, M.; Slee, D. H.; Bunker, K. D.; Hopkins, C. D.; Pinchman, J. R.; Abraham, S.; Sit, R. K.; Severance, D. L. WO 2016/161160 A1, **2016**.

Ces intermédiaires ont dans un dernier temps été soumis à différentes conditions expérimentales permettant d'éliminer le groupement protecteur *tert*-butoxycarbonyl (Boc) présent sur le socle indolique (Schéma 37). Le premier protocole consiste en un chauffage à sec permettant une élimination rapide et visuelle du groupement protecteur du fait de la libération de CO<sub>2</sub> dans le milieu.<sup>119</sup> Ces conditions étant tout de même rudes et ne convenant pas à la totalité des substrats, des conditions plus douces, bien que plus chronophages, ont été appliquées sur le restant des produits. Ces dernières font ici appel au fluorure de tétra-*N*-butylammonium (TBAF) en tant qu'agent de déprotection.<sup>120</sup> De cette manière, l'ensemble des composés a pu être isolé, accompagné de rendements compris entre 38 et 90%.

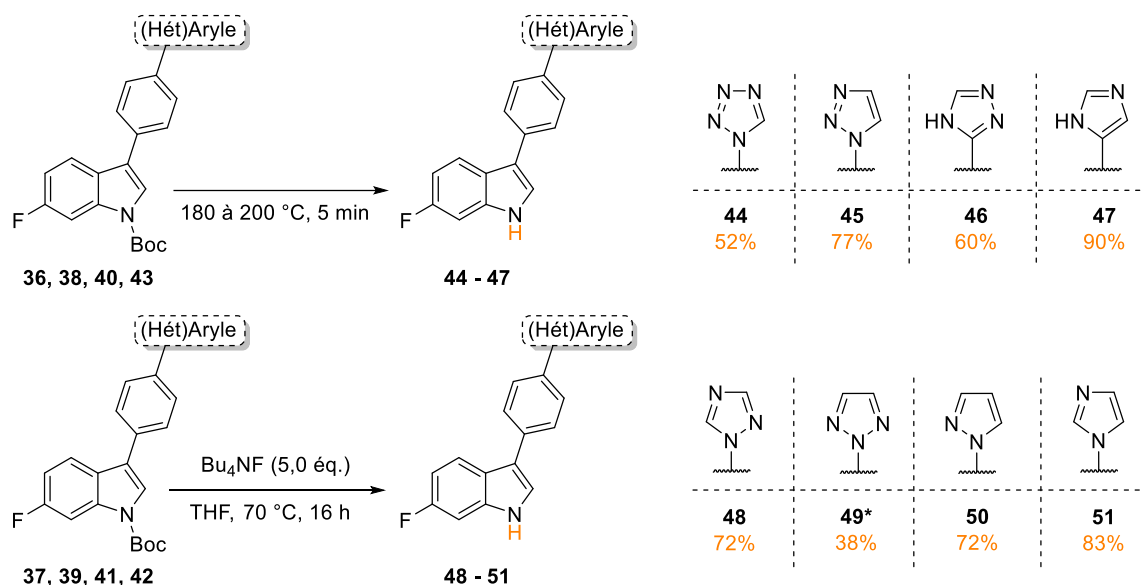


Schéma 37. Réactions de déprotection du groupement *tert*-butoxycarbonyl sur les dérivés azolés ;  
\* Rendement isolé sur deux étapes

## B. Préparation d'un dérivé hétérocyclique aminoisoxazole

Au cours de la synthèse de ces dérivés polyazotés, nous avons souhaité étudier le potentiel d'agrandissement de la structure de ces composés 6-fluoroindoliques C-3 arylés. C'est ainsi que notre attention s'est portée sur le motif aminoisoxazole, présent parmi les molécules de référence de notre étude à forte activité sur TDO. Par conséquent, un analogue portant l'hétérocycle 5-aminoisoxazole a été confectionné en vue d'être évalué biologiquement.

<sup>119</sup> Veale, C. G. L.; Zoraghi, R.; Young, R. M.; Morrison, J. P.; Pretheeban, M.; Lobb, K. A.; Reiner, N. E.; Andersen, R. J.; Davies-Coleman, M. T. J. *Nat. Prod.* **2015**, *78* (3), 355–362.

<sup>120</sup> Routier, S.; Saugé, L.; Ayerbe, N.; Coudert, G.; Mérour, J.-Y. *Tet. Lett.* **2002**, *43* (4), 589–591.

Afin d'éviter toute réaction parasite due à la présence de l'amine primaire sur le 5-aminoisoxazole lors du couplage pallado-catalysé, l'ordre des étapes de synthèse de cet analogue a ici été modifié. C'est donc pour cette raison que la synthèse de ce dérivé débute par la réaction du 3-(4-bromophényl)-3-oxopropanenitrile avec le socle indolique **20** (Schéma 38).

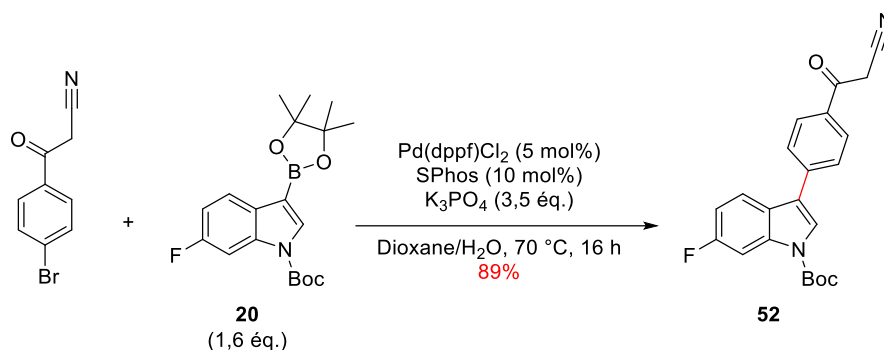


Schéma 38. Couplage de Suzuki-Miyaura entre le 6-fluoro-3-pinacolborane-1*H*-indole et le 3-(4-bromophényl)-3-oxopropanenitrile

Une fois le couplage obtenu entre ces deux espèces, la réaction de cyclisation entre le 3-oxopropanenitrile et l'hydroxylamine a été effectuée en présence d'acétate de sodium pour donner l'aminoisoxazole **53** (Schéma 39).

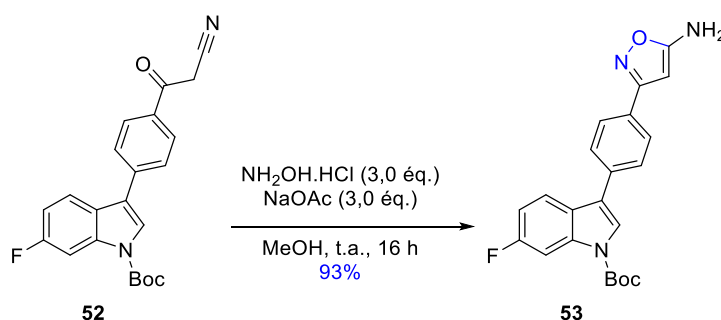


Schéma 39. Formation de l'hétérocycle 5-aminoisoxazole

Ces conditions nous donnant la possibilité d'isoler le composé cyclisé **53** avec un rendement de 93%, nous avons alors pu procéder à l'étape finale de cette voie de synthèse adaptée. Cependant, l'application des conditions de déprotection exemplifiées ci-dessus n'a pas été concluante. En effet, les conditions mettant en place le réactif à traiter sous un chauffage à sec ont engendré une dégradation totale de ce dernier. De plus, l'usage de conditions douces comme le TBAF n'ont pas été assez fortes pour procéder à l'élimination du groupement Boc et ont également entraîné une dégradation partielle du produit de départ.<sup>121</sup> L'emploi de conditions acides a néanmoins été un succès et nous a permis de former le dérivé indolique **54** sous sa forme *N-H* avec un rendement de 75% (Schéma 40).

<sup>121</sup> Ni, H. Q.; Cooper, P.; Yang, S.; Wang, F.; Sach, N.; Bedekar, P. G.; Donaldson, J. S.; Tran-Dubé, M.; McAlpine, I. J.; Engle, K. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61 (13).

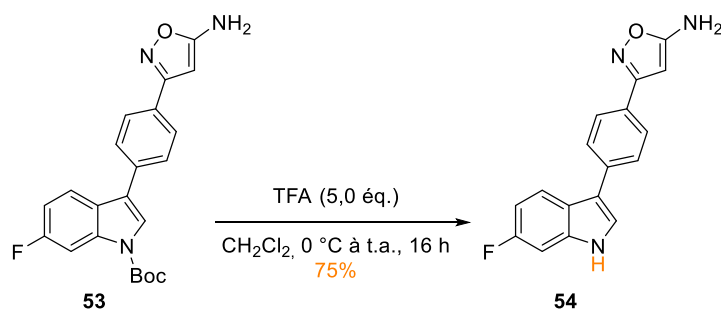


Schéma 40. Conditions réactionnelles de déprotection du groupement Boc sur le dérivé aminooxazole **53**

L'ensemble des produits fluorés obtenus a alors pu être évalué biologiquement afin de déterminer leurs affinités potentielles vis-à-vis des deux enzymes étudiées.

### C. Évaluation biologique des espèces chimiques synthétisées

Comme l'exhibent les données exposées ci-dessous, la présence des azoles placés sur la partie nord du squelette semble être très bien tolérée par TDO, à l'exception du composé **45** (Figure 50).

Par ailleurs, la présence d'un élément donneur de liaison hydrogène exocyclique sur le composé **54** se révèle être plutôt bien acceptée par le site actif de l'enzyme. Ces résultats laissent alors également envisager la greffe de motifs sensiblement plus volumineux au travers d'une *N*-fonctionnalisation. De plus, ni la présence ni l'absence de liaison hydrogène au sein de l'hétérocycle ne semble perturber leur activité biologique.

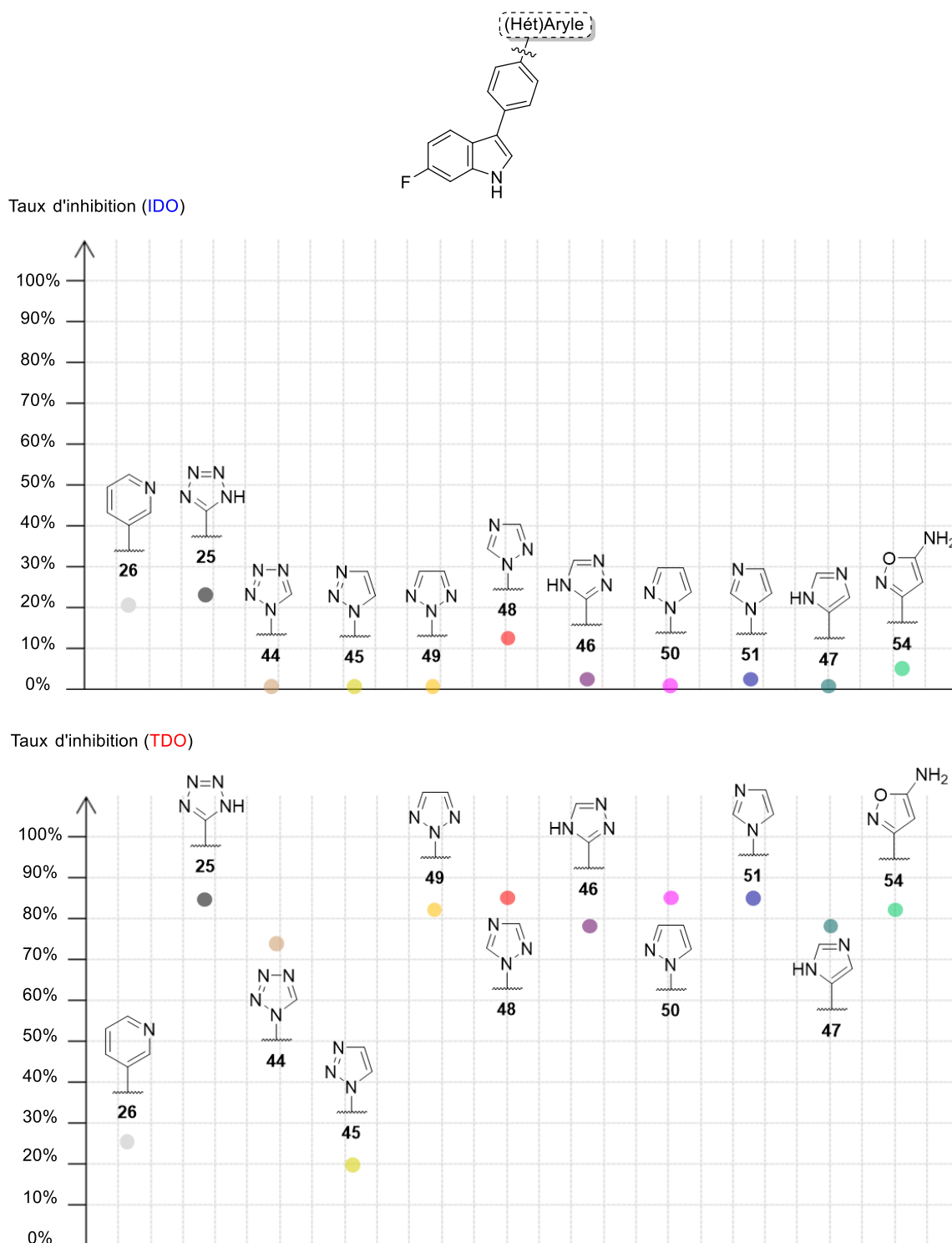


Figure 50. Taux d'inhibition obtenus pour les dérivés synthétisés évalués à 500 nM sur les enzymes IDO et TDO

Les motifs ressortant particulièrement de cette liste, que sont les noyaux imidazole (**51**) (Figure 50, bleu foncé) et pyrazole (**50**) (Figure 50, fuchsia), nous encouragent à employer l'un d'entre eux dans la seconde phase d'évolution du modèle pharmacologique. Connaissant la notoriété du motif imidazole au sujet de sa forte interaction avec les particules ferriques, ce dernier a ainsi été recruté en tant que *hit* pour la suite de l'optimisation.

Afin de connaître plus précisément le potentiel d'inhibition de ce *hit* sélectionné (**51**) nous avons mesuré son IC<sub>50</sub> sur TDO pour la suite de l'étude. Cette mesure nous a révélé une valeur de 21 nM, faisant de lui une base structurale fluorée intéressante pour la conception d'un futur radioligand ciblant sélectivement cette enzyme.

## V. Adaptation du modèle pharmacologique par la mise au point d'une stratégie *hit to lead*

L'adoption d'une stratégie *hit to lead* par notre équipe, dans la recherche d'un radioligand à fort potentiel, est rendue possible par la corrélation existante entre ligands et inhibiteurs. Bien que cette approche ne soit pas celle conventionnellement employée pour l'étude de ligands, elle présente toutefois des avantages considérables tels que son coût réduit et sa rapidité d'exécution. C'est donc suivant cette stratégie que nous aborderons la suite de cette étude par le biais de modifications par fragments de nos composés.

### A. Modifications du noyau central du *hit*

Suite au recrutement du motif imidazole, notre intérêt s'est porté sur l'étude du noyau central du *hit*. Dès lors, certains (hétéro)cycles ont été choisis en raison de leur bioisostérie avec le phényle afin d'analyser les conséquences de leurs différences sur l'activité du ligand (Figure 51).<sup>122</sup>

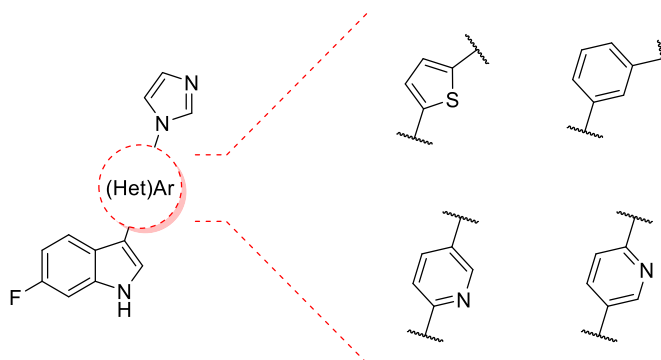


Figure 51. Perspectives de modulation du noyau central du modèle pharmacologique

L'introduction du thiophène a été pensée en raison de sa bioisostérie avec le phényle. Par conséquent, ses substituants ont été positionnés aux emplacements 2 et 5 de ce dernier afin de correspondre au mieux à la structure tridimensionnelle du *hit*. Le phényle, également répertorié dans cette liste, présente ses substituants dirigés en positions *méta* afin d'explorer le volume disponible dans son environnement protéique. Pour finir, les motifs pyridine ont été sélectionnés afin d'étudier l'impact de la présence de cycles appauvris en électrons à cet emplacement de la molécule.

<sup>122</sup> Subbaiah, M. A. M.; Meanwell, N. A. J. *Med. Chem.* **2021**, *64* (19), 14046–14128.

## 1. Synthèse des fragments centraux

C'est ainsi que la préparation des quatre substituants venant compléter l'étude des relations structure-activité a été engagée.

Le dérivé thiophényle a été obtenu par un couplage de type Buchwald-Hartwig *via* une catalyse au cuivre, permettant la substitution d'un des deux atomes de brome par le motif imidazole avec un rendement de 32% (Schéma 41). L'obtention du composé **56** a, elle aussi, été effectuée par ce type de couplage, générant pour sa part le composé attendu avec un rendement de 44%.

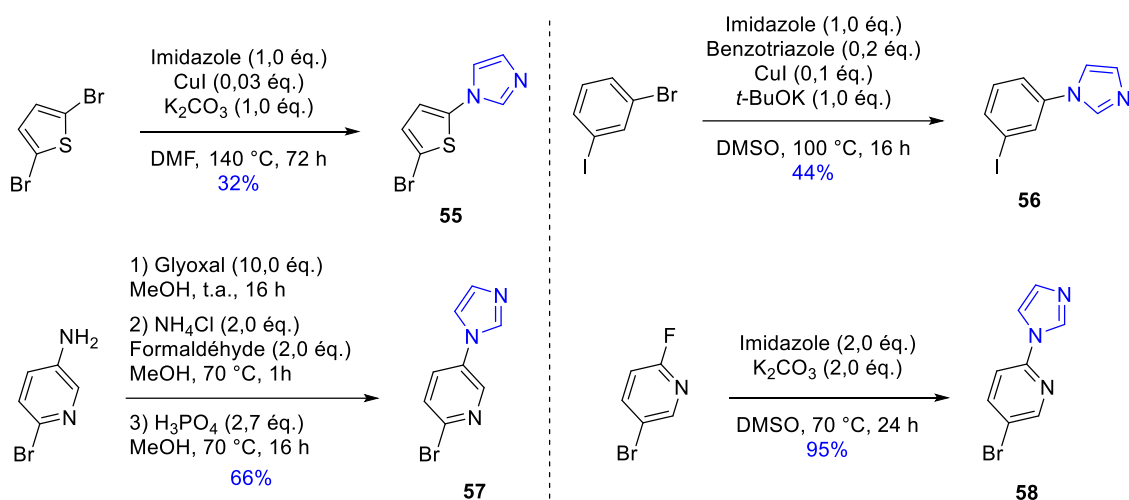


Schéma 41. Voies de synthèse des différents substituants hétéroaryles du socle indolique

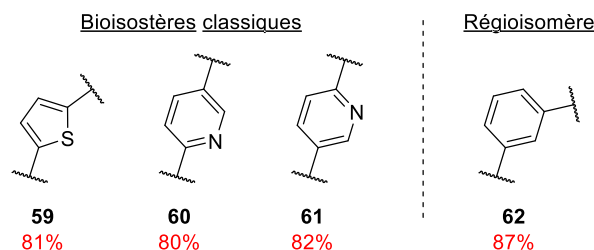
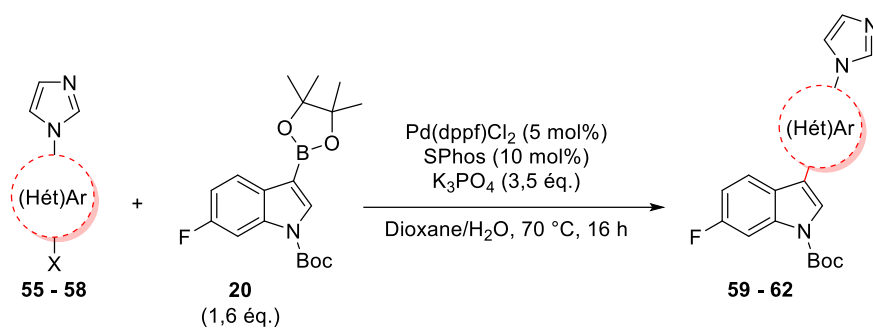
Concernant la synthèse de l'analogue 2-bromo-5-(1*H*-imidazol-1-yl)pyridine (**57**), cette dernière a été opérée selon un protocole divisé en trois étapes.<sup>123</sup> La condensation de la 6-bromopyridin-3-amine sur le glyoxal autorise dans un premier temps la formation de l'iminoacétaldéhyde sur lequel viendra s'additionner la méthanimine formée par le mélange entre le chlorure d'ammonium et le formaldéhyde. Pour finir, la mise en milieu acide du mélange réactionnel permet la cyclisation ainsi que l'aromatisation du noyau imidazole pour obtenir le dérivé halogéné final.

Pour terminer, la substitution nucléophile aromatique de l'imidazole sur la 5-bromo-2-fluoropyridine à l'aide de  $K_2CO_3$ , dans le DMSO chauffé à 70 °C, nous permet d'isoler le dérivé **58** avec un excellent rendement de 95%.

## 2. Application du couplage de Suzuki-Miyaura aux fragments halogénés préparés

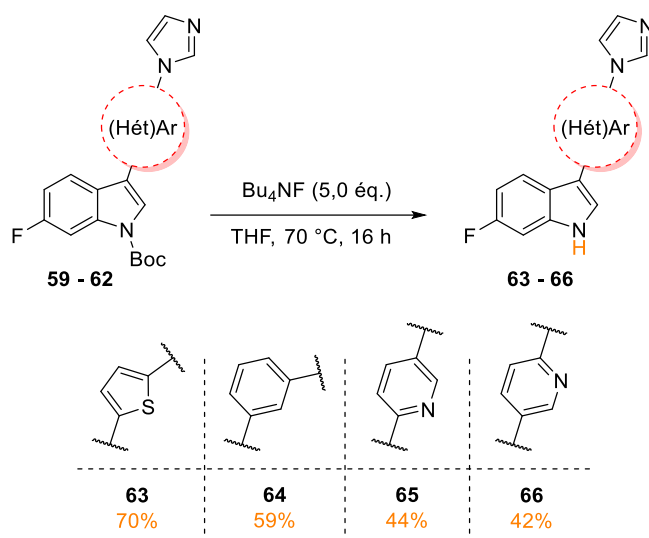
Une fois ces blocs moléculaires synthétisés, leur couplage avec le motif fluoroindole **20** a été effectué. Les quatre produits attendus ont alors été obtenus selon les conditions préalablement décrites avec des rendements entre 80 et 87% (Schéma 42).

<sup>123</sup> Stringer, B. D.; Quan, L. M.; Barnard, P. J.; Wilson, D. J. D.; Hogan, C. F. *Organometallics* **2014**, 33 (18), 4860–4872.

Schéma 42. Synthèse des intermédiaires couplés avec dérivatisation du noyau central de la molécule *hit*

### 3. Obtention des produits finaux avant évaluation biologique

Les intermédiaires obtenus ont été déprotégés selon la suite logique de la séquence réactionnelle instaurée en début d'étude, à savoir *via* l'utilisation de TBAF. L'élimination du groupement Boc a été réalisée avec succès, présentant cependant des rendements moindres pour les substrats porteurs d'un fragment pyridine (Schéma 43).

Schéma 43. Étape de déprotection des analogues du *hit* avant leur évaluation biologique

## B. Évaluation du potentiel d'inhibition des dérivés centraux du *hit*

Ces analogues du *hit* **51** ont pu immédiatement être soumis à leur évaluation biologique qui n'a malheureusement révélé aucune amélioration de leur fonction inhibitrice envers TDO (Figure 52). En effet, la substitution du fragment central par un thiophène (**63**) provoque une grande perte d'activité sur TDO et laisse entrevoir un léger gain d'activité sur IDO. Concernant les bioisostères appauvris en électrons tels que les composés **65** et **66**, une baisse de sélectivité est présente bien que la pyridine **66** soit mieux tolérée par TDO. Pour terminer, le déplacement du substituant hétérocyclique de la position *para* vers la position *méta* semble, quant à elle, favorable à la synthèse de ligands mixtes malgré une faible chute d'activité sur TDO avec 73% d'inhibition à 500 nM sur IDO et 64% sur TDO. Ainsi, l'apport d'une quelconque variation à ce noyau central semble être rédhitoire.

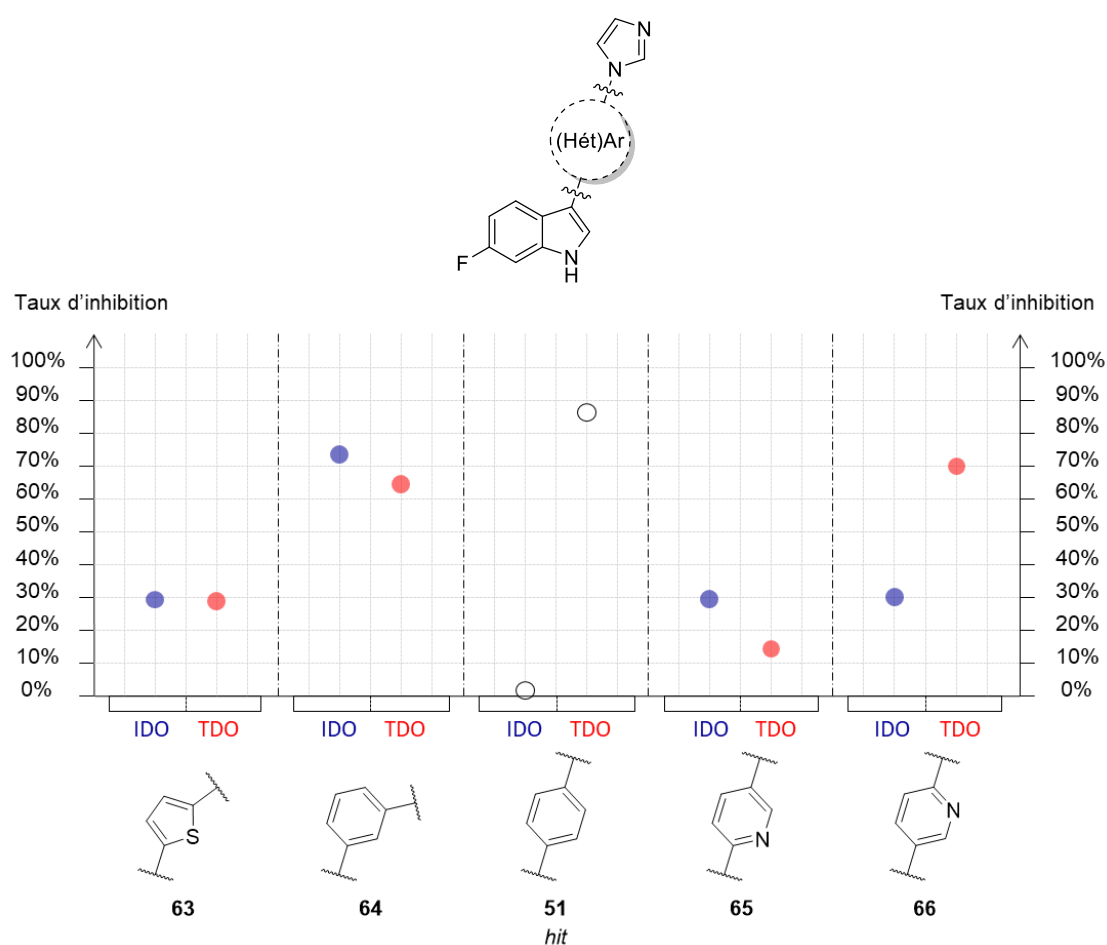


Figure 52. Résultats biologiques obtenus lors de l'évaluation des analogues centraux du *hit* à une concentration de 500 nM de l'échantillon

En résumé, les modifications structurales présentées ci-dessus s'avèrent, *a contrario* de l'attendu, accentuer leur potentiel d'inhibition sur IDO, induisant une tendance mixte chez certains ligands. Ces constatations tendent à affirmer la primordialité de conserver un motif aromatique central avec une répartition homogène des électrons comme le noyau phényle.

Il est maintenant possible d'aborder la dernière phase d'évolution de ce modèle pharmacologique en se concentrant sur l'exploration de nouveaux socles amenés à remplacer le 6-fluoroindole présent au sein de la molécule *hit*.

### C. Diversification de la nature du socle indolique

Maintenant que le substituant hétérocyclique terminal ainsi que le bras espaceur aromatique du modèle ont pu être fixés, nous avons pu envisager la recherche d'un socle hétérocyclique permettant d'obtenir une activité optimale sur TDO.

Les variations auxquelles nous avons premièrement pensé ont été celles du déplacement de l'atome de fluor en position C-4, C-5 et C-7 de l'indole. Nous avons également souhaité remplacer le motif indole par d'autres isostères tels que l'azaindole et l'indazole, sur lesquels la position du fluor sera maintenue en position C-6 par analogie directe avec le composé phare. Afin de compléter l'étude d'optimisation du socle indolique, le caractère donneur de liaison hydrogène de ce dernier sera également étudié (Figure 53).

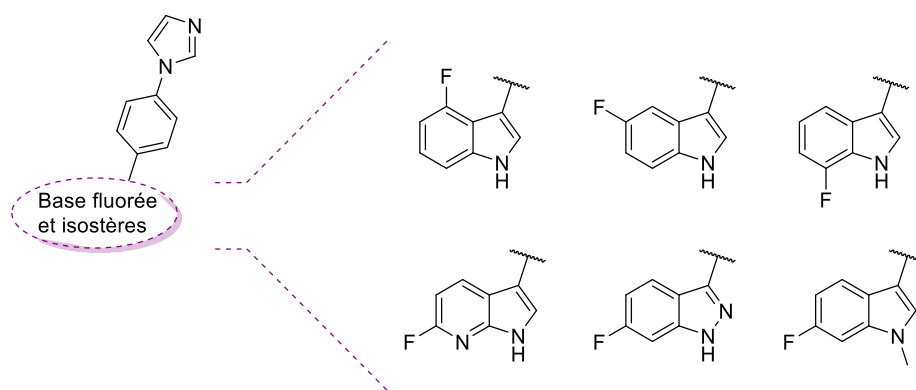


Figure 53. Idées d'optimisation du *hit* appliquée à la base hétérocyclique fluorée du modèle pharmacologique

#### 1. Synthèse des régioisomères fluoroindoliques

La synthèse des socles fluoroindoliques borylés en position C-3 et fluorés en position C-4, C-5 ou C-7 a été menée selon la même séquence réactionnelle que celle décrite pour l'ester boronique **20**, fluoré en position C-6 (Schéma 44). L'application de ces différentes conditions réactionnelles a permis d'obtenir les composés C-5 et C-7 fluorés (**71** et **72**) avec des rendements respectifs de 55 et 57% sur 2 étapes. Malheureusement, ceci n'a pas été le cas pour le 4-fluoroindole qu'il fut impossible d'isoler pur.

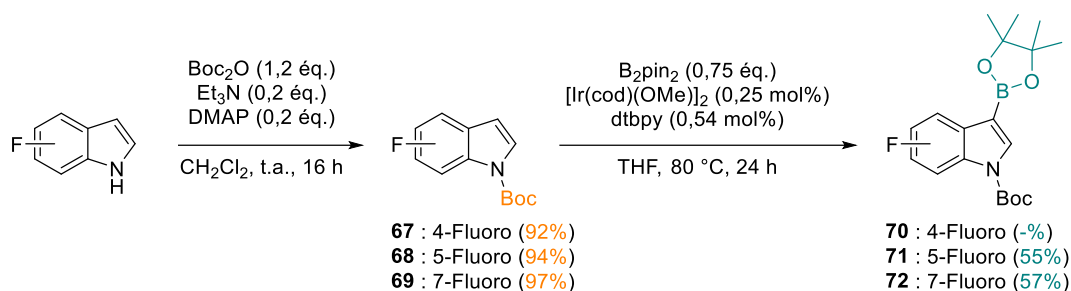


Schéma 44. Synthèse des esters boroniques fluoroindoliques précurseurs du couplage de Suzuki-Miyaura

Les conditions réactionnelles habituellement appliquées à l'ensemble de nos dérivés ne permettant pas d'obtenir l'ester boronique **70** fluoré en position C-4 de l'indole, la stratégie de synthèse de ce dernier a par conséquent été réétudiée. Sa nouvelle voie de synthèse consiste à permuter les motifs ester boronique et halogène des substrats mis en réaction lors du couplage de Suzuki-Miyaura. Les variations apportées à ces derniers impliquent alors la synthèse du motif 4-fluoroindolique bromé en position C-3 qui pourra réagir avec l'ester boronique fixé sur le phénylimidazole (Schéma 45).

Après protection de l'amine, le *tert*-butyl 4-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**67**) a donc été mis en solution dans le DMF en présence de 1,2 équivalents de *N*-bromosuccinimide à température ambiante sur une durée de 16 heures. Ces conditions nous ont ainsi donné accès au produit bromé **73** avec un rendement satisfaisant de 81%.

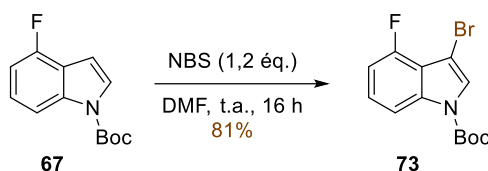


Schéma 45. Étape de bromation en position C-3 du 4-fluoroindole avant couplage de Suzuki-Miyaura

L'étape suivante correspondant au couplage pallado-catalysé de ces quatre précurseurs avec leur substrat complémentaire a été appliquée, générant les produits couplés C-5 et C-7 fluorés (**74** et **75**) avec des rendements approchant les 90% (Schéma 46). Ces mêmes conditions expérimentales ont été affectées au dérivé 3-bromo-4-fluoroindolique **73** en présence de l'ester boronique complémentaire. Cependant, le produit **76** semble impossible à isoler à l'état pur. Malgré les tentatives supplémentaires effectuées sur ce dérivé, ce dernier n'a pu être obtenu sous sa forme couplée en position C-3 qu'avec la présence d'impuretés, nous plaçant dans l'incapacité de l'évaluer comme analogue du *hit* C-6 fluoré.

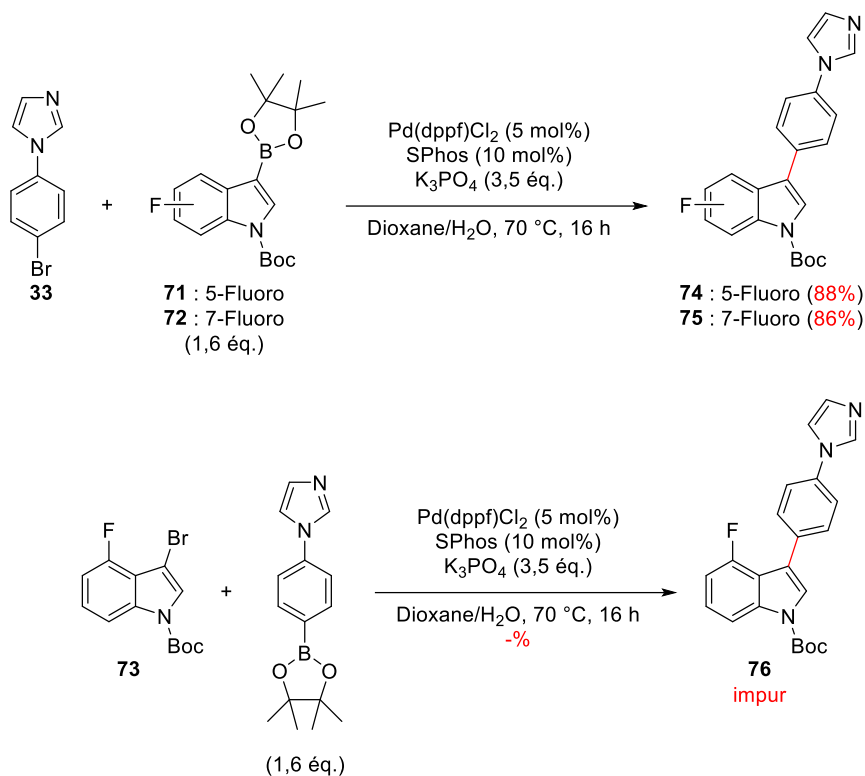


Schéma 46. Couplages pallado-catalysés appliqués aux différents substrats indoliques fluorés

Similairement aux dérivés synthétisés antérieurement, la déprotection de ces produits couplés a été opérée en faisant appel à 5 équivalents de TBAF dans le THF, chauffé à reflux (Schéma 47). Ces conditions générales ont permis de donner accès aux analogues **77** et **78**, présentant cette fois-ci des rendements aux alentours des 60%.

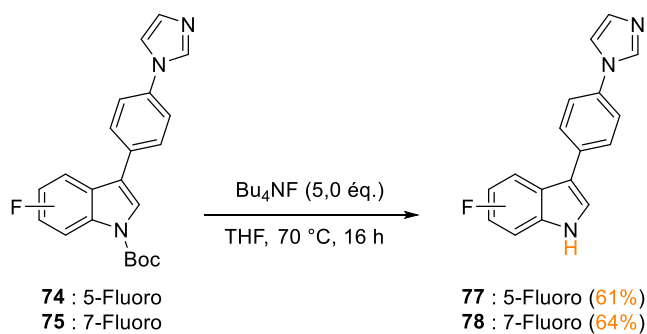


Schéma 47. Déprotection des dérivés indoliques fluorés en position C-5 et C-7

## 2. Synthèse de dérivés hétérocycliques

Parallèlement à cette synthèse de régioisomères fluorés de l'indole, la synthèse de dérivés hétérocycliques de type azaindole et indazole a été menée. Par conséquent, le même enchaînement réactionnel leur a été accordé. Bien que l'obtention de l'azaindole sous forme d'ester boronique (**80a**) n'a été obtenu qu'en mélange régioisomérique avec son analogue borylé en position C-5 (**80b**), le produit final **82** a pu être isolé avec un rendement global de 7% sur ses trois dernières étapes. (Schéma 48)

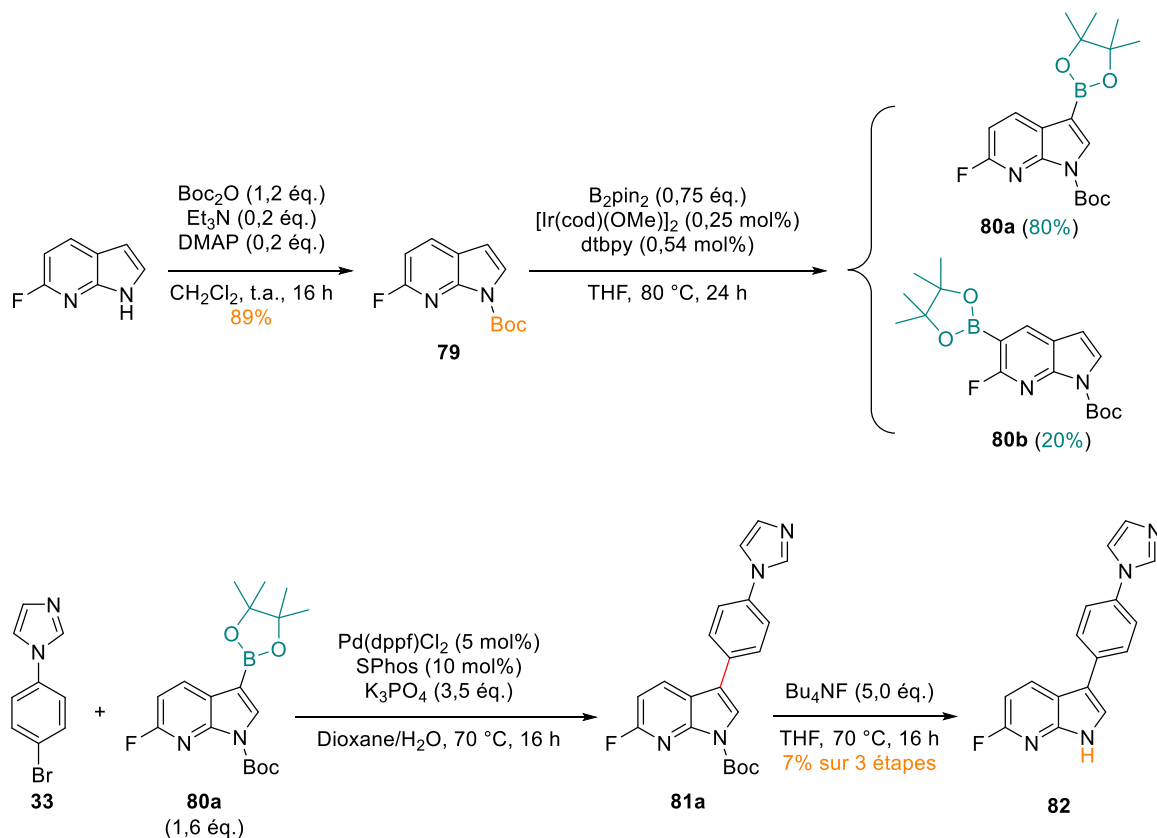
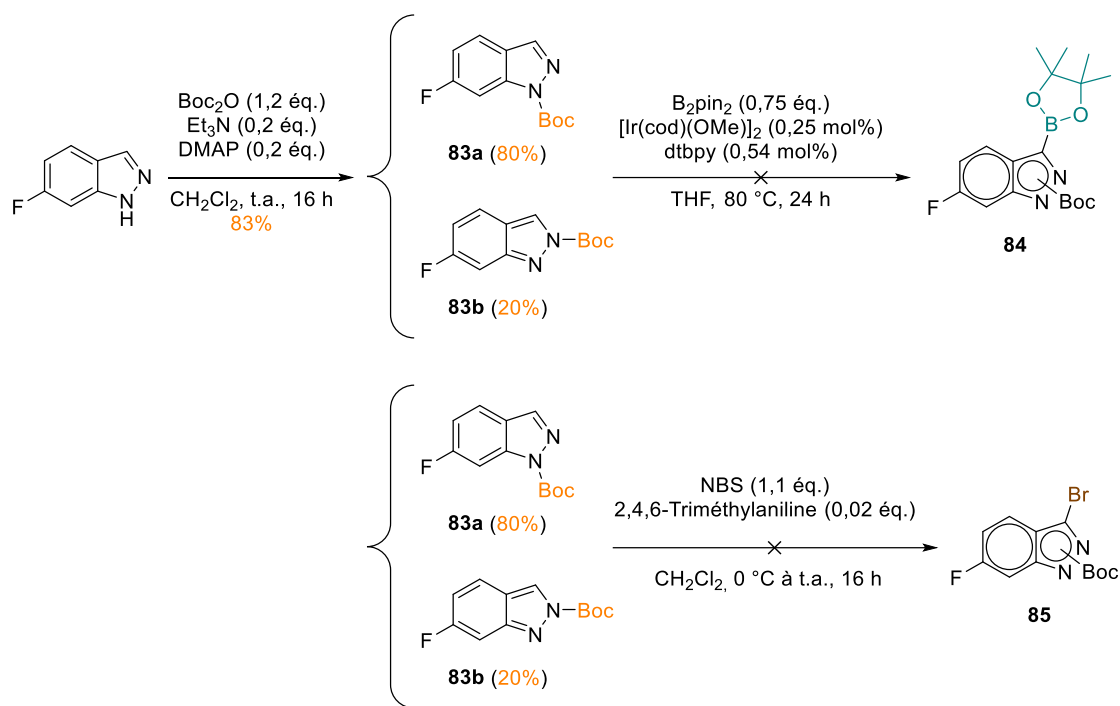


Schéma 48. Synthèse de l'analogue azaindole C-6 fluoré **82**

En revanche, la transposition de ces conditions de borylation sur le motif indazole génère une déperdition totale de la réactivité du site C-3 de composé **83** ne nous laissant pas obtenir l'ester boronique **84** attendu (Schéma 49).

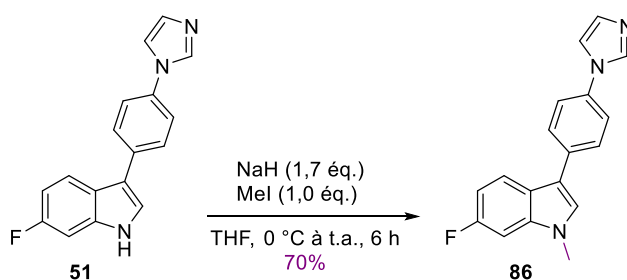
Tout comme le dérivé 4-fluoroindolique, une tentative de bromation en position C-3 a été mise en œuvre. Cette réaction fait ici intervenir le NBS en présence d'une aniline en catalyseur et s'est malheureusement soldée une fois de plus par un échec.<sup>124</sup>

<sup>124</sup> Samanta, R. C.; Yamamoto, H. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21* (34), 11976–11979.

Schéma 49. Tentatives de synthèse du dérivé indazole du *hit*

### 3. Synthèse d'un dérivé accepteur de liaison hydrogène

Afin de venir compléter les réponses à nos questionnements au sujet des interactions intermoléculaires de la base hétérocyclique du *hit* au sein des sites actifs de nos enzymes, nous avons décidé de procéder à la synthèse du dérivé *N*-méthylé du 6-fluoroindole **86** (Schéma 50). Le remplacement de cette liaison hydrogène par un méthyle nous permet de faire basculer entièrement son caractère initial mixte de donneur/accepteur de liaison hydrogène en celui d'un accepteur de cette liaison. Ainsi, il sera possible d'évaluer l'importance de cet élément envers l'activité du *hit*.

Schéma 50. *N*-Méthylation du *hit* 6-fluoroindolique **51**

La synthèse de ce composé *N*-méthylé requiert de prendre pour point de départ le *hit* **51**. La méthylation de ce dernier s'effectue tout d'abord selon une déprotonation de l'amine à basse température grâce à la présence de 1,7 équivalents d'hydrure de sodium. Par la suite, l'ajout au goutte à goutte d'une solution contenant un équivalent strict d'iodométhane permet de former l'analogue **86** avec un rendement convenable de 70%.

## D. Évaluation biologique des différents socles hétérocycliques

### 1. Étude du potentiel d'inhibition des régioisomères fluorés

L'évaluation de la série de fluoroindoles montre que le changement de position du fluor le long du noyau indolique provoque une perte d'activité et de sélectivité du composé (Figure 54). En effet, les composés C-5 et C-7 fluorés font preuve d'un abaissement de leur activité sur TDO tout en marquant une chute nette de leur sélectivité. Cette perte de sélectivité s'observe par l'augmentation des taux d'inhibition sur IDO allant jusqu'à 41% à 500 nM dans le cas du 7-fluoroindole **78**. Ces constatations nous autorisent ainsi à stipuler que le maintien du fluor à l'emplacement C-6 est nécessaire à la sélectivité de notre ligand envers TDO. Il semblerait qu'il permette au composé actif **51** d'adopter la meilleure orientation possible dans la poche dans laquelle il prendrait place.

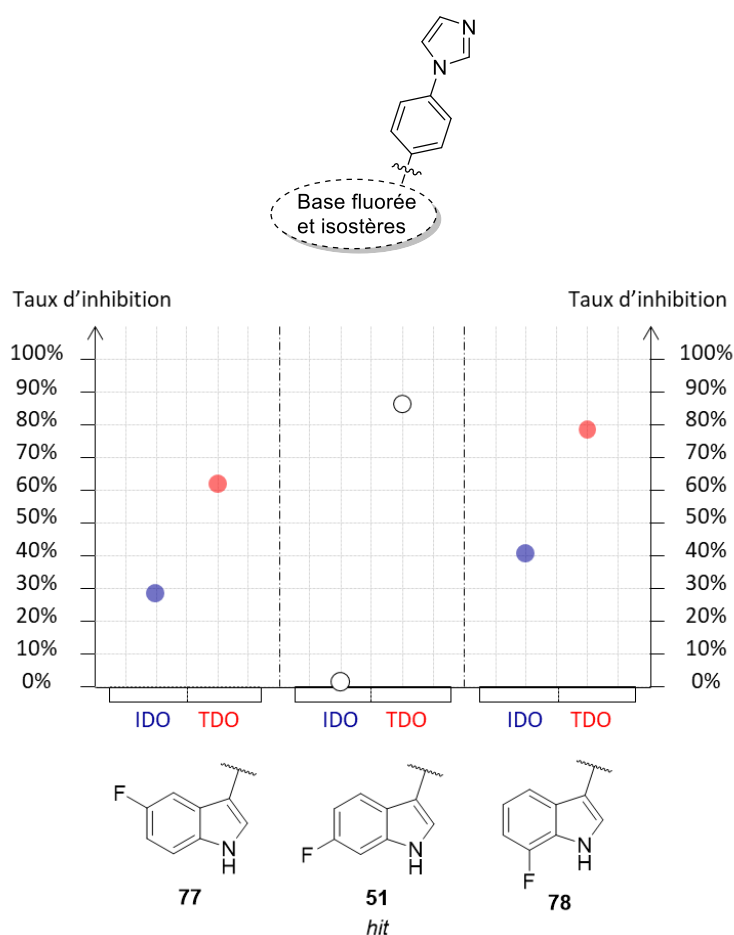


Figure 54. Mesures des taux d'inhibition menées sur les dérivés indoliques fluorés comparées à celles du *hit* à une concentration de l'échantillon de 500 nM sur IDO et TDO

## 2. Étude du potentiel d'inhibition du dérivé 6-fluoro-7-azaindolique

La présence d'un atome d'azote au sein du noyau benzénique de l'indole formant, *de facto* le motif azaindole **82** permet d'avoisiner le taux maximal d'inhibition de TDO à 500 nM (97% d'inhibition). (Figure 55) Cette modification structurale donne également l'opportunité d'annihiler toute fonction inhibitrice du composé sur l'isoenzyme IDO. De tels résultats nous amènent par conséquent à émettre certaines hypothèses. D'une part, il est possible d'avoir la présence d'un site de coordination au sein de la protéine exhibant une meilleure interaction avec le socle azaindolique, probablement due à la présence de liaisons hydrogène. D'autre part, l'hypothèse d'un renforcement de l'interaction du composé avec le fer héminique par le biais d'interactions de type Van der Waals entre l'azote et le fer (II) est, elle aussi, probable.

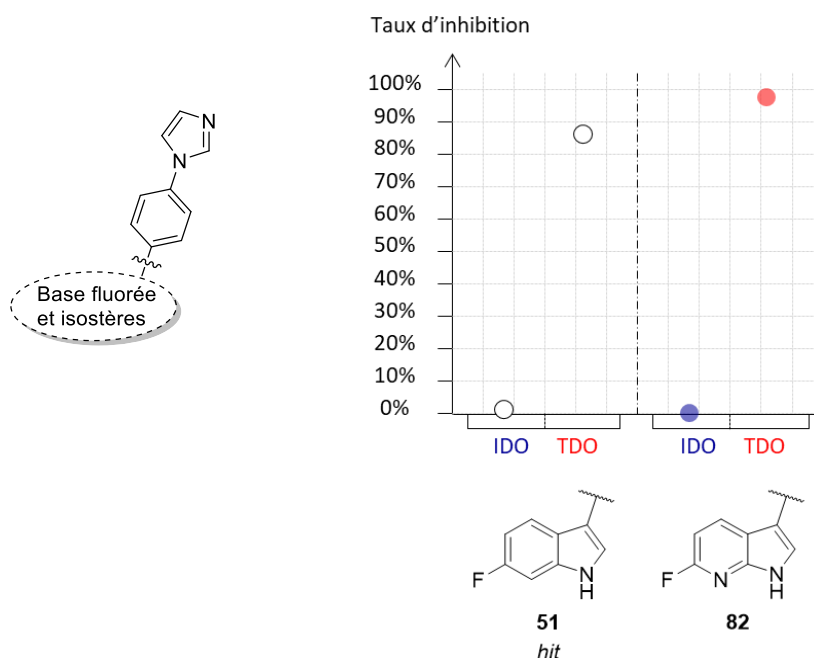


Figure 55. Potentiels d'inhibition du *hit* et de son dérivé azaindolique à 500 nM sur les enzymes IDO et TDO

## 3. Étude du potentiel d'inhibition du dérivé indole N-méthylé

La comparaison entre la molécule *hit* **51** et le produit N-méthylé **86** montre que la forme N-H de l'indole ne participe que faiblement voire nullement aux interactions avec l'enzyme (Figure 56). Pour cause, les taux d'inhibition relevés pour le produit N-méthylé sur les enzymes IDO et TDO n'indiquent aucune variation significative du potentiel d'inhibition sur les deux enzymes.

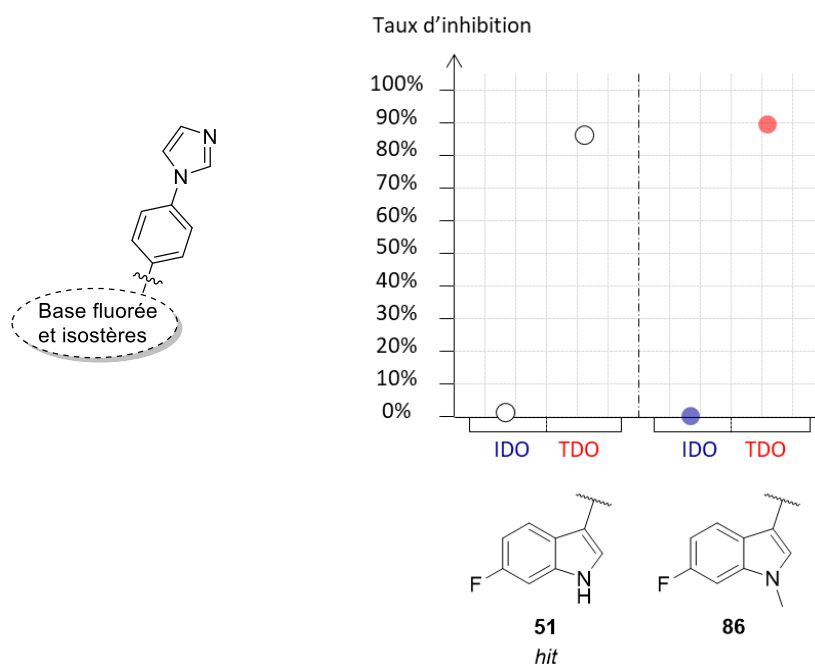


Figure 56. Résultats biologiques obtenus pour le *hit* **51** et son analogue *N*-méthylé à 500 nM sur IDO et TDO

## VI. Conclusion et perspectives d'évolution du modèle pharmacologique

### A. Conclusion

En conclusion, la synthèse des bioisostères benzéniques des composés **LM10** et **680C91** présentant à l'origine des bras espaceurs alcènes, nous ont permis de mettre en place un modèle pharmacologique sur lequel l'ensemble de l'étude des relations structure-activité s'est appuyée.

Les modulations progressives apportées au squelette modèle ont de cette manière permis d'établir les différents fragments optimaux pour son activité envers TDO (Figure 57). Ces résultats indiquent que la meilleure combinaison obtenue relève de l'association d'une base hétérocyclique de type 6-fluoro-7-azaindole avec un bras espaceur phényle exposant en position *para* le motif imidazole.

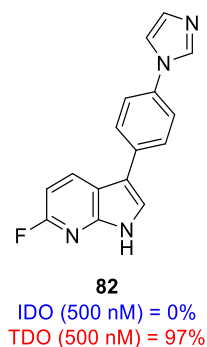


Figure 57. Structure du *lead* découvert lors de l'étude pharmacologique

## B. Perspectives

Au vu des résultats plus qu'encourageants concernant le composé **82**, selon l'objectif de conception d'un ligand sélectif de TDO, la mesure de l'IC<sub>50</sub> de ce dernier, en plus de la préparation de sa forme précurseur au radiomarquage, est à envisager très prochainement. De plus, grâce à la mesure de son LogP (logP = 3,6) cette molécule *lead* rassemble une bonne partie des conditions nécessaires à la mise en œuvre d'un radiotraceur pouvant atteindre le SNC.<sup>45,46,125</sup>

Par ailleurs, les résultats associés à l'expérience de *N*-méthylation du noyau indole incitent à concevoir des hétérocycles isostères de l'(aza)indole tels que des furo- ou thiéno[2,3-*b*]pyridines ou encore le motif imidazothiadiazole dont la synthèse et la fonctionnalisation a été mise en place au laboratoire (Figure 58).<sup>126</sup>

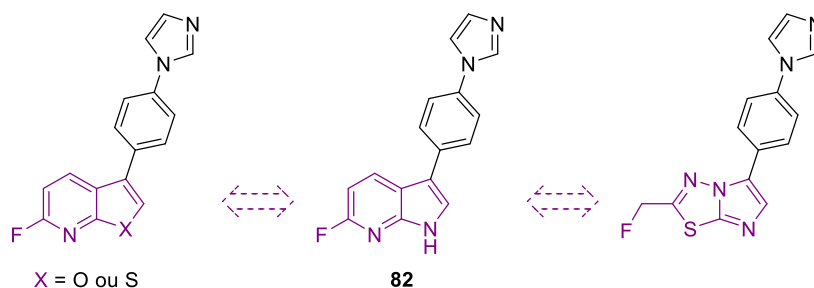


Figure 58. Optimisations potentielles du socle hétérocyclique

Il serait également intéressant d'effectuer la synthèse du dérivé C-2 arylé avec la chaîne phénylimidazole et d'observer les variations d'activité potentielles (Figure 59).

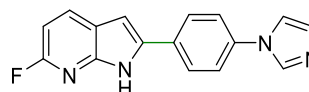


Figure 59. Structure de l'analogue C-2 arylé du *lead*

Au sujet du bras espaceur, plusieurs isostères peuvent être envisagés (Figure 60) :

- Des isostères maintenant une géométrie plane comme l'alcyne.
- Et des isostères originaux présentant géométrie linéaire avec un angle de 180° comme le bicyclo[1,1,1]pentane (BCP).

<sup>125</sup> Simulation effectuée sur le site <https://www.icoa.fr/> avec l'outil MolDesc sur la plateforme SB&C

<sup>126</sup> Pescheteau, C. Conception et synthèse d'inhibiteurs duaux de DYRK1A et CLK1, kinases impliquées dans la maladie d'Alzheimer, Université d'Orléans, **2021**.

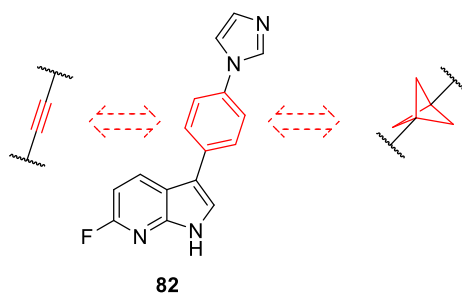


Figure 60. Bioisostères plausibles du phényle

Pour terminer, l'exploration d'autres substituants azotés pourrait s'effectuer au moyen d'une extension de la structure du composé par la synthèse de dérivés *N*-alkylés ou *N*-arylés du motif aminoisoxazole (Figure 61, **P3** et **P4**). Ce motif auparavant analysé a fait preuve de valeurs encourageantes lors de son application sur le dérivé 6-fluoroindolique. Par conséquent, il sera d'abord nécessaire de mesurer la fonction inhibitrice de ce motif avec le socle azaindolique du composé *lead* (Figure 61, **P2**). Si les résultats associés à cet essai s'avèrent être concluants, l'agrandissement de ce motif s'annoncerait alors pertinent. Il permettrait ainsi une étude plus approfondie des limitations physiques de la poche dans laquelle les molécules interviennent.

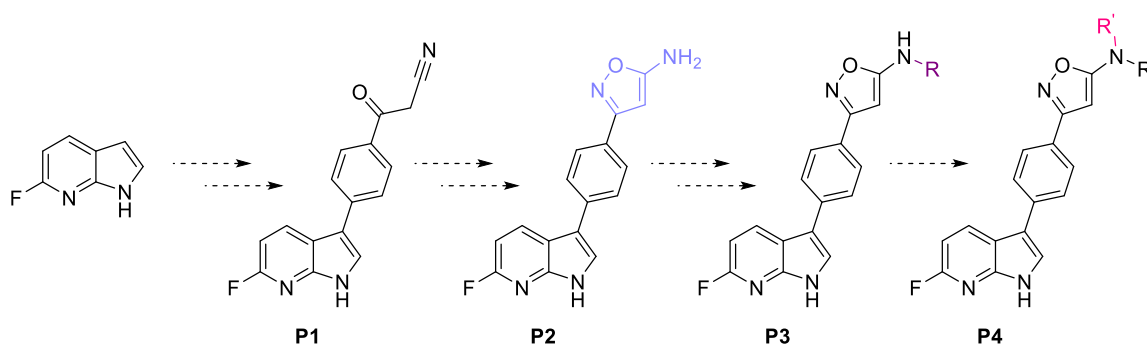


Figure 61. Idées de conception d'analogues aminoisoxazoles

## CHAPITRE 3

Conception et fonctionnalisation  
du motif pyrazolo[5,1-*b*]oxazole  
pour la création de ligands originaux  
ciblant le noyau hème d'IDO et/ou de TDO



## I. Vers de nouveaux hétérocycles ciblant le noyau hème

### A. L'importance du noyau hème dans la conception de nouveaux ligands d'IDO et/ou de TDO

L'une des stratégies possibles nous permettant de générer des ligands d'IDO et/ou de TDO est de concevoir des molécules porteuses de fragments à fort potentiel de coordination avec le fer hémique. Les motifs principalement retrouvés parmi les inhibiteurs phares d'IDO et/ou de TDO sont les indoles (**LM10**, **680C91**, **PF-06840003** et **Indoximod**), les imidazoles (**IDO-IN-2** et **Navoximod**) ainsi que les 1,2,5-oxadiazoles (**IDO-IN-1** et **Epacadostat**) (Figure 62). D'autres hétérocycles tels que le pyrazole, l'oxazole, le triazole, le thiophène, la pyridine, ou encore la pyrimidine, ont de leur côté fait l'objet d'une attention limitée. Dans la suite logique de cet objectif de découverte de ligands originaux d'IDO et/ou de TDO à forte affinité et spécificité, il paraît crucial d'explorer l'espace chimique et plus particulièrement d'élaborer des hétérocycles peu répandus tels que les bicycles [5-5] fusionnés. La construction et fonctionnalisation d'hétérocycles de ce genre et capables de se lier spécifiquement au noyau hème des enzymes ciblées sera étudiée au cœur de ce chapitre.

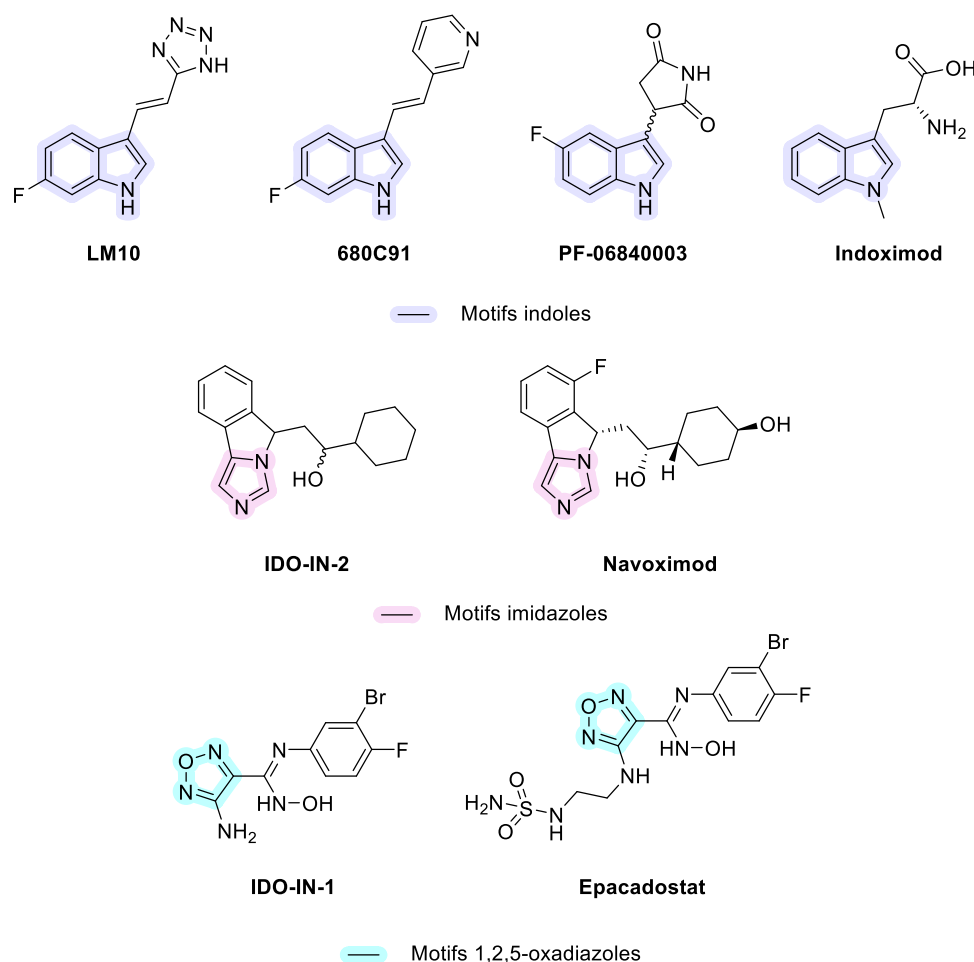


Figure 62. Fragments répandus au sein des inhibiteurs connus d'IDO et/ou de TDO

## B. Espace chimique et diversité moléculaire

L'espace chimique correspond au nombre de molécules qu'il est possible d'obtenir. Ce dernier est estimé à  $10^{60}$  molécules de masse molaire inférieure à 500 Da avec la plupart d'entre elles n'existant pas à l'état naturel.<sup>127</sup> Cependant à ce jour, seule une infime fraction de cet espace a été explorée. Bien que cette faible portion ait permis la découverte de bon nombre de traitements thérapeutiques et d'outils diagnostiques, ces vastes zones d'ombre de l'espace chimique laissent sous-entendre qu'un fort potentiel de valorisation y réside. Parmi elles se trouvent probablement des motifs utiles à la confection de molécules affines des noyaux hèmes.

Actuellement, parmi les 2,24 milliards de composés disponibles dans l'espace chimique synthétisé, se trouvent seulement 450 000 systèmes cycliques différents. Néanmoins, seul 0,1% des molécules présentes dans ce pool est employé dans les phases cliniques de développement de composés à visée thérapeutique ou diagnostique (Figure 63).<sup>128</sup>

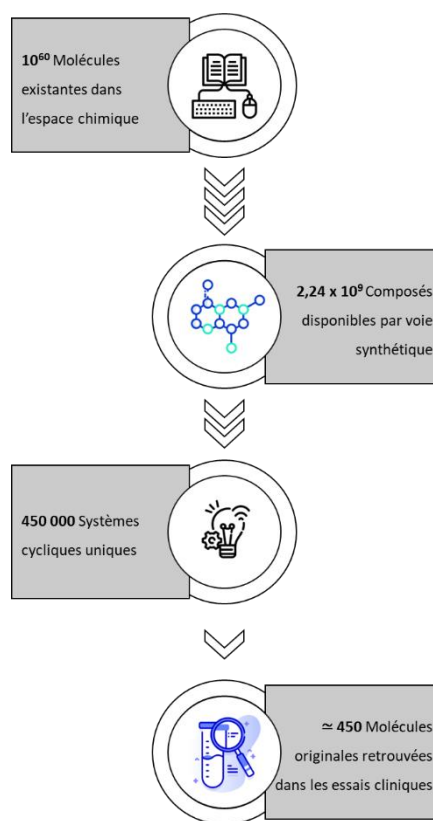


Figure 63. Résumé en quelques chiffres de l'espace chimique et de son potentiel d'exploitation

Le travail précurseur de Bemis et Murcko rapporte que la moitié des médicaments déjà présents sur le marché peut être représentée par uniquement 32 réseaux moléculaires (*frameworks*).<sup>129</sup> De plus, le taux de nouvelles drogues annuelles faisant intervenir ne serait-ce qu'un seul noyau original au sein de leur structure s'élève uniquement à 30%. En effet, la nouveauté recherchée chaque année par les compagnies pharmaceutiques se concentre majoritairement sur des variations appliquées aux vecteurs de croissance ou à la nature des combinaisons entre les systèmes cycliques formant de nouveaux réseaux moléculaires.

<sup>127</sup> Reymond, J. L.; Van Deursen, R.; Blum, L. C.; Ruddigkeit, L. *Med. Chem. Comm.* **2010**, 1 (1), 30–38.

<sup>128</sup> Shearer, J.; Castro, J. L.; Lawson, A. D. G.; MacCoss, M.; Taylor, R. D. *J. Med. Chem.* **2022**, 65 (13), 8699–8712.

<sup>129</sup> Bemis, G. W.; Murcko, M. A. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2887–2893.

En revanche, il est important de souligner qu'il est possible de couvrir plus de 50% des nouveaux systèmes cycliques en ne faisant appel qu'à de faibles modifications structurales des molécules « mères » correspondantes (Figure 64). Pour cause, ces changements relèvent de l'adaptation de tout au plus 2 atomes présents sur ces dernières. Ils peuvent s'apparenter soit à la substitution d'un atome, soit à l'addition ou l'élimination d'une liaison double exo-cyclique.<sup>128</sup>

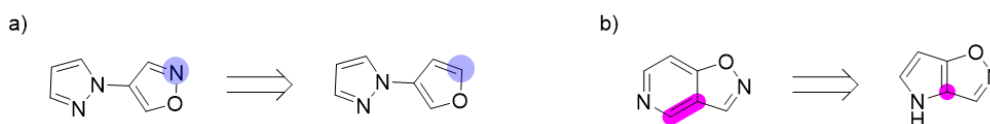


Figure 64. Exemples de modifications structurales pour la mise au point de systèmes cycliques originaux ;  
a) Substitution d'un azote par un carbone ; b) Élimination d'une double liaison exo-cyclique

Pour finir, une étude menée par P. Ertl *et al.* s'intéresse à la fréquence d'apparition de noyaux cycliques fusionnés contenant jusqu'à 3 cycles. Cette étude stipule que les systèmes les plus communs chez les principes actifs sont des systèmes pluri-cycliques, et plus précisément des noyaux aromatiques, présentant une liaison commune. Ils ont notamment pu constater la présence d'îlots de molécules bioactives qui s'avèrent être en grande partie des hétérocycles bicycliques fusionnés.<sup>130</sup>

En conclusion, l'ensemble des points énumérés ci-dessus vient constituer la liste d'arguments nous poussant vers l'innovation et la conception de nouveaux squelettes à incorporer dans nos ligands qui cibleront IDO et/ou TDO.

## II. Découverte d'un bicycle original : le pyrazolo[5,1-*b*]oxazole

### A. Le modèle de Bemis et Murcko : un outil clé pour la recherche de nouvelles structures

Afin de contribuer à la naissance de nouvelles espèces chimiques, le principe de Bemis et Murcko s'appuie sur l'analyse des composés pharmaceutiques *via* leur simplification structurale, comme illustré ci-dessous avec l'exemple du **Célécoxib** (Figure 65). Ce principe très répandu s'appuie sur la décomposition des molécules selon 4 critères : le réseau moléculaire, les cycles, les espaceurs et les chaînes latérales.<sup>129</sup> Dans un premier temps, la structure peut être réduite grâce à l'élimination des substituants apparents sur chacun des noyaux cycliques, menant à l'identification de ses différents systèmes moléculaires. Puis, dans un second temps, les liaisons établissant une connexion entre ces systèmes sont retirées, permettant de résumer de façon très synthétique la composition de cette molécule. Ce modèle procure ainsi une meilleure appréhension des caractéristiques communes des produits ainsi que de la diversité moléculaire existante.

<sup>130</sup> Ertl, P.; Jelfs, S.; Mühlbacher, J.; Schuffenhauer, A.; Selzer, P. *J. Med. Chem.* **2006**, 49 (15), 4568–4573.

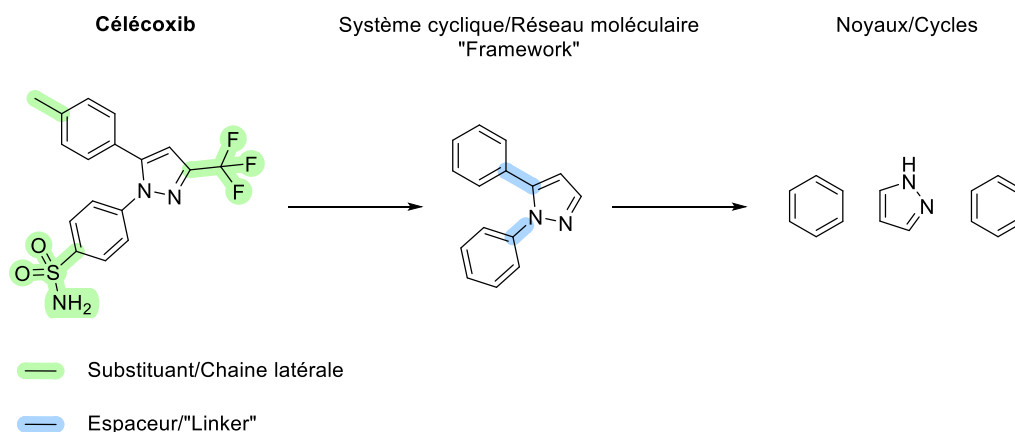


Figure 65. Simplification structurale du Célécoxib selon le modèle de Bemis et Murcko

Par conséquent, cette technique permet une large simplification de l'étude de ces systèmes moléculaires et laisse place à l'imagination pour la recherche de nouveaux composés actifs et/ou ligands originaux.

### B. Le pyrazolo[5,1-*b*]oxazole : un bicycle à fort potentiel

Parmi les composés répertoriés dans la littérature comme étant sélectifs de TDO, la famille des isoxazoles a particulièrement attiré notre attention. En effet, comme exposé précédemment dans le chapitre 1, les molécules **2** et **3** possèdent une forte affinité vis-à-vis de cette enzyme (Figure 66).

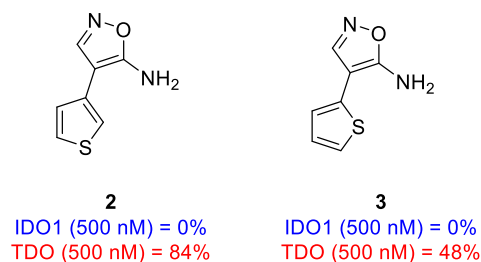


Figure 66. Rappel des molécules de référence appartenant à la famille des aminoisoxazoles

Parallèlement, les travaux de B. Palmer *et al.* et de S. Tijono *et al.* ont permis de mettre en exergue le potentiel d'un noyau de nature bicyclique fusionnée tel que l'isoxazolo[5,4-*b*]pyridine.<sup>131,132</sup> Ces derniers nous ont ainsi influencés vers la synthèse du dérivé isoxazolo[5,4-*b*]pyridin-3-amine **17** (Schéma 51).

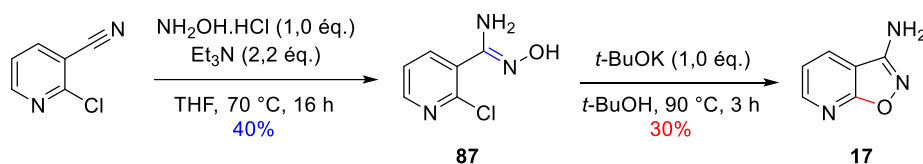


Schéma 51. Synthèse de l'analogue fusionné des aminoisoxazoles de référence

<sup>131</sup> Tijono, S. M.; Palmer, B. D.; Tomek, P.; Flanagan, J. U.; Henare, K.; Gamage, S.; Braun, L.; Ching, L. M. *Pharmaceuticals* **2022**, *15* (9), 1090.

<sup>132</sup> Palmer, B. D.; Ching, L. M.; Gamage, S. A. WO 2016/024233, **2016**.

Ce dernier a été synthétisé en deux étapes, passant par la formation d'un intermédiaire *N'*-hydroxynicotinimidamide (**87**) à 40% à partir du 2-chloro-3-pyridinecarbonitrile mis en présence d'hydroxylamine en milieu basique chauffé à reflux. Cet intermédiaire viendra par la suite se cycliser à l'aide de *tert*-butanoate de sodium (*t*-BuOK) dans le *tert*-butanol également chauffé à reflux pour obtenir l'analogue fusionné avec un résultat de 30%.

Le produit de synthèse isolé à l'issue de cette séquence réactionnelle a ainsi pu être soumis au test enzymatique, montrant une sélectivité marquée envers TDO avec un fort taux d'inhibition de 74% à 500 nM (contre 0% sur IDO).

Ce trio de molécules aminoisoxazole, auquel vient se greffer la molécule (**L18**) issue de l'étude de Z. Pei *et al.*,<sup>93</sup> montre ainsi sa forte affinité envers TDO (Figure 67). De plus, cette molécule **L18** exhibe également un motif pyrazole, motif connu pour sa forte interaction avec les noyaux hèmes comme ceux présents chez IDO et TDO.

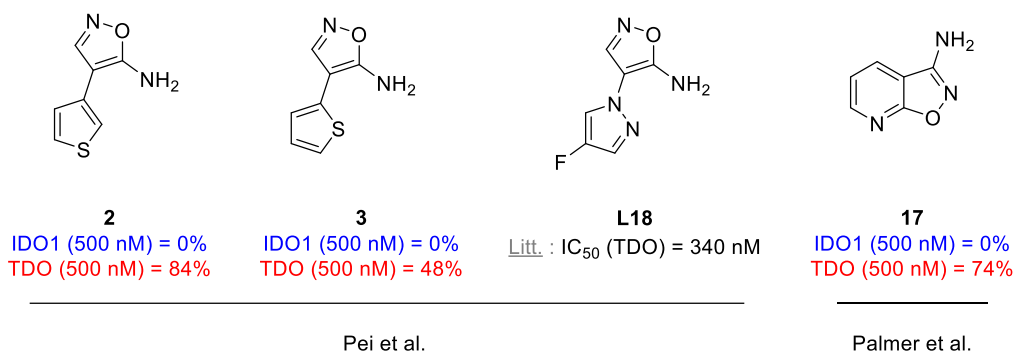


Figure 67. Inhibiteurs sélectifs de TDO appartenant à la famille des aminoisoxazoles

En conséquence, l'ensemble des points énoncés ci-dessus nous a insufflé l'idée d'élaborer une série originale se basant sur ces *scaffolds* (Figure 68). Premièrement, la décomposition du composé **L18** permet de reconnaître deux noyaux principaux : le pyrazole et l'isoxazole. Deuxièmement, la substitution de l'azote du noyau isoxazole par un carbone permet de récupérer un cycle de type furane. Pour terminer, le caractère fusionné du composé **17**, couplé aux résultats de l'étude de P. Ertl *et al.* sur la prédominance des bicycles chez les espèces bioactives, nous a guidé vers le maintien d'un tel système.

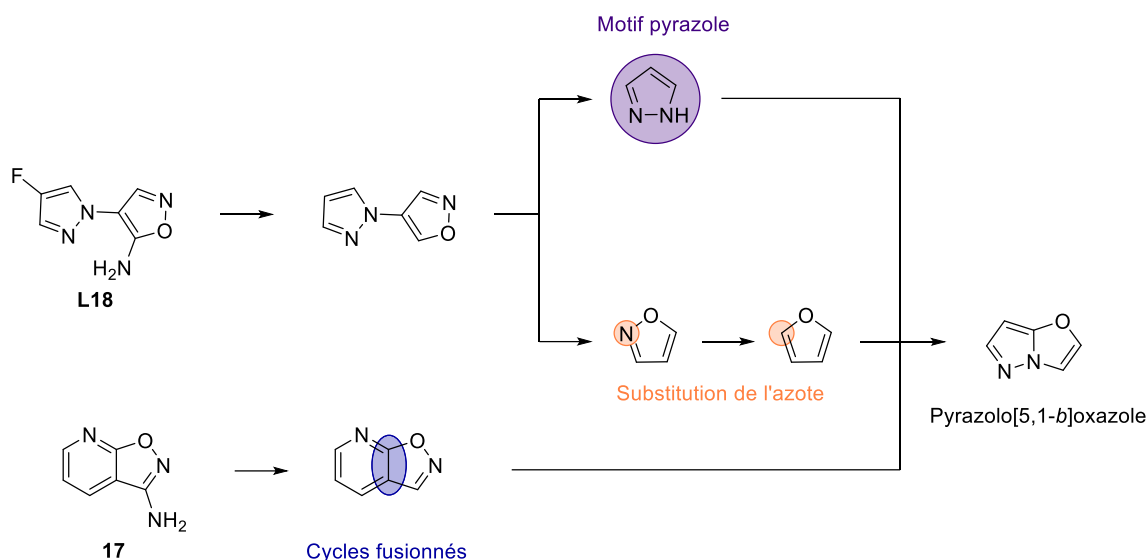


Figure 68. Stratégie de conception d'un nouveau bicyclic de type pyrazolo[5,1-*b*]oxazole issue du modèle de Bemis et Murcko

Pour conclure, l'application du principe de Bemis et Murcko, en combinaison avec la stratégie impliquant d'adapter au maximum deux atomes de la structure « mère », a permis de conceptualiser le bicyclic d'intérêt nommé pyrazolo[5,1-*b*]oxazole.

### C. Le pyrazolo[5,1-*b*]oxazole : un squelette peu exploré dans la littérature

Le pyrazolo[5,1-*b*]oxazole est un motif très peu exploité par la communauté scientifique car seule une poignée d'équipes de recherche a développé des molécules contenant ce motif.<sup>133,134,135</sup> Cependant, les synthèses décrites pour ces dernières se trouvent être limitantes du point de vue de la diversité moléculaire car elles suivent uniquement une stratégie de synthèse linéaire. En effet, la réalisation de l'ensemble de ces bicyclics poly-substitués décrits dans la littérature nécessite une fonctionnalisation en amont à la fois du noyau pyrazole **A** mais aussi de la cétone **B** employée. Par conséquent, la formation du bicyclic nécessite la synthèse et/ou la disponibilité commerciale de réactifs difficilement accessibles (Figure 69, partie haute).

<sup>133</sup> a) Kolasa, T.; Patel, M. V. WO 01/16138, **2001**. b) Venkatesan, A. M.; Mansour, T. S.; Abe, T.; Mihira, A.; Agarwal, A.; Ushiroguchi, H.; Gu, Y.; Tamai, S.; Sum, F.-W. WO 03/093280, **2003**. c) Patel, M. V.; Bell, R.; Majest, S.; Henry, R.; Kolasa, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (21), 7058–7065.

<sup>134</sup> a) Abe, T.; Matsunaga, H.; Mihira, A.; Sato, C.; Ushiroguchi, H.; Sato, K.; Takasaki, T.; Venkatesan, A. M.; Mansour, T. S. US 2004/0132708, **2004**. b) Bruce, I.; Culshaw, A. J.; Devereux, N. J.; Gessier, F.; McKenna, J.; Neef, J.; Oak-Man, H. E. WO 2010/015628, **2010**. c) Shin, K.; Terauchi, T.; Takahashi, Y.; Hashizume, M.; Takeda, K.; Shikata, K.; Inomata, A. WO 2011/043387, **2011**.

<sup>135</sup> a) Hillebrand, S.; Mattes, A.; Sudau, A.; Wasnaire, P.; Benting, J.; Dahmen, P.; Wachendorff-Neumann, U.; Sawada, H.; Desbordes, P.; Rebstock, A.-S.; Brunet, S.; Lachaise, H.; Rinolfi, P. WO 2013/050437, **2013**. b) Bakherad, M.; Doosti, R.; Mirzaee, M.; Jadidi, K. *Tetrahedron* **2017**, 73 (23), 3281–3287. c) Walters, W. , P.; Lescarbeau, A.; Kelley, E. H.; Shortsleeves, K.; Taylor, A. M.; Pierce, L. C. T.; Murcko, M. A.; Giordanetto, F.; Greisman, J. B.; Magarakis, P.; Bhat, S.; Konze, K.; Dahlgren, M. K.; Therrien, E. WO 2019/165073, **2019**.

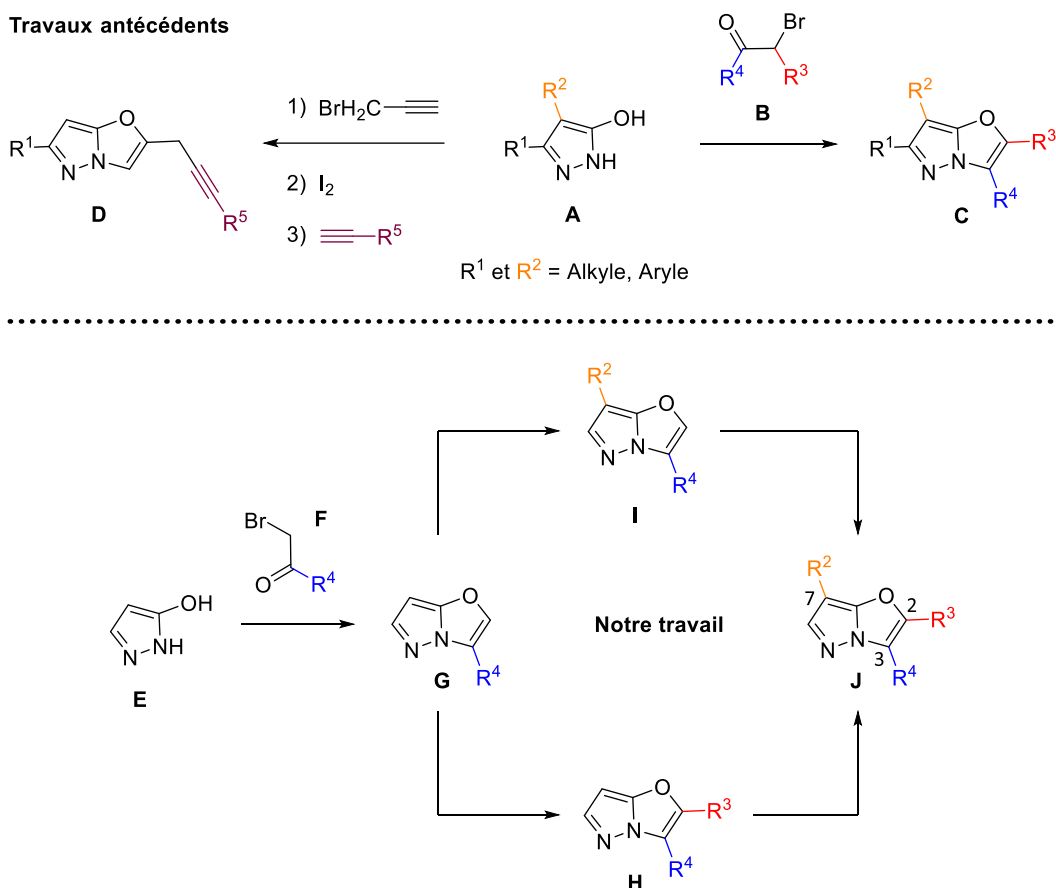


Figure 69. État de l'art des voies de synthèse existantes et nouvelles pour le pyrazolo[5,1-*b*]oxazole

Par conséquent nous proposons, dans le cadre de ce projet en collaboration avec Mme Flore Caré (doctorante au sein de notre équipe), une voie de synthèse autorisant la création d'une plateforme **G** modulable à souhait. Cette synthèse permettra d'obtenir dans un premier lieu ce bloc central fonctionnalisé uniquement en position C-3 (**G**). Par la suite, il sera possible d'introduire un substituant en position C-2 (**H**), éventuellement suivi de l'insertion d'un substituant en position C-7, ou inversement. Ces différents ordres d'enchaînements de substitution autoriseront ainsi l'obtention des pyrazolo[5,1-*b*]oxazoles bi- ou tri-fonctionnalisés **H**, **I** et **J** (Figure 69, partie basse).

La synthèse d'un tel bicyclic exposant des motifs dont l'activité biologique a déjà été reconnue sur des noyaux hèmes, peut présager l'ébauche de futurs radiotraceurs fluorés affins de TDO. En effet, une fois la voie d'accès et la fonctionnalisation régiosélective de ce *scaffold* maîtrisées, nous nous attèlerons à son incorporation au sein de nos molécules bioactives.

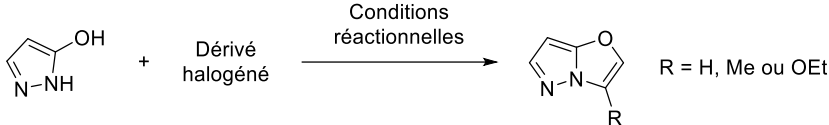
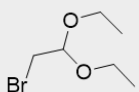
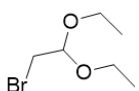
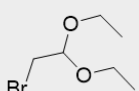
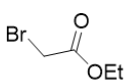
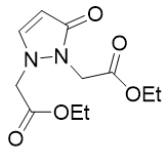
### III. Conception et fonctionnalisation du pyrazolo[5,1-*b*]oxazole

#### A. Tentatives de synthèse du bicyclic non substitué

Dans le but d'élaborer une plateforme intégralement personnalisable, nous avons tout d'abord envisagé de confectionner le bicyclic dénué de tout substituant.

Plusieurs tentatives ont été menées, tentant de faire réagir le 1*H*-pyrazol-5-ol avec divers réactifs halogénés tels que le 2-bromo-1,1-diéthoxyéthane ou encore le 2-chloroacétaldéhyde (Tableau 4, Entrées 1 à 4). La majorité des conditions réactionnelles employées conduisent à la consommation du 1*H*-pyrazol-5-ol, cependant aucun produit n'a été isolé et seule de la dégradation a été constatée. Néanmoins, les observations issues de l'expérience 4 laissent penser que le bicyclic souhaité serait un composé volatile ou instable et donc difficilement isolable une fois formé. Dès lors, des essais supplémentaires ont été réalisés à l'aide de dérivés halogénés pré-fonctionnalisés (méthyle et éthoxy) afin de stabiliser les composés finaux et de pouvoir les isoler. Malheureusement, aucun produit n'a pu être isolé (Tableau 4, Entrées 5 et 6).

Tableau 4. Essais de formation du bicyclic pyrazolo[5,1-*b*]oxazole

| <div style="text-align: center;">  <p>R = H, Me ou OEt</p> </div> |                                                                                                                             |                                               |                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Entrée                                                                                                                                              | Dérivé halogéné (éq.)                                                                                                       | Conditions réactionnelles                     | Résultat                                                                                                   |
| 1                                                                                                                                                   | 2-Bromo-1,1-diéthoxyéthane (3,0 éq.)<br> | H <sub>2</sub> O/EtOH<br>110 °C, 40 min, M.O. | Consommation du 1 <i>H</i> -pyrazol-5-ol et absence de produit                                             |
| 2                                                                                                                                                   | 2-Bromo-1,1-diéthoxyéthane (3,0 éq.)<br> | H <sub>2</sub> O/EtOH<br>110 °C, 90 min, M.O. | Consommation du 1 <i>H</i> -pyrazol-5-ol et absence de produit                                             |
| 3                                                                                                                                                   | 2-Bromo-1,1-diéthoxyéthane (1,5 éq.)<br> | HCl (10%)/Dioxane<br>Reflux, 16 h             | Consommation du 1 <i>H</i> -pyrazol-5-ol et absence de produit                                             |
| 4                                                                                                                                                   | 2-Chloroacétaldéhyde (2,0 éq.)<br>       | EtOH<br>Reflux, 16 h, Tamis                   | Consommation du 1 <i>H</i> -pyrazol-5-ol et absence de produit                                             |
| 5                                                                                                                                                   | 1-Chloropropan-2-one (1,0 éq.)<br>       | EtOH<br>Reflux, 16 h, Tamis                   | Traces                                                                                                     |
| 6                                                                                                                                                   | 2-Bromoacétate d'éthyle (1,0 éq.)<br>    | EtOH<br>Reflux, 16 h, Tamis                   | Produit di-alkylé<br> |

M.O. : Micro-Ondes

En raison des résultats peu probants obtenus, nous avons été amenés à modifier notre voie de synthèse en nous appuyant sur les travaux issus de la littérature.

La synthèse proposée de ce motif pyrazolo[5,1-*b*]oxazole recourt à 2 étapes clés (Figure 70) :

- 1) Une alkylation de type  $S_N2$ .
- 2) Et une cyclisation.

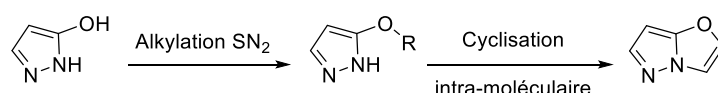


Figure 70. Détail de la synthèse du pyrazolo[5,1-*b*]oxazole non substitué proposée par la littérature

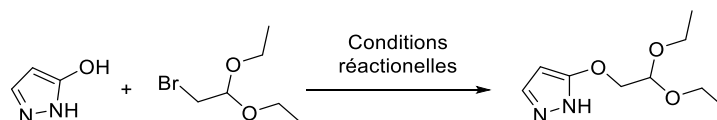
## B. Synthèse du pyrazolo[5,1-*b*]oxazole C-3 alkylé

### 1. O-alkylation du pyrazol-5-ol

#### a. Optimisation de la O-alkylation

Les premiers essais de O-alkylation ont alors été effectués en faisant réagir le 1*H*-pyrazol-5-ol avec le 2-bromo-1,1-diéthoxyéthane en présence d'une base inorganique ( $K_2CO_3$  ou  $Cs_2CO_3$ ) dans un solvant favorable à la  $S_N2$  (*N,N*-diméthylformamide) à des températures variables (Tableau 5).

Tableau 5. Essais de O-alkylation du 1*H*-pyrazol-5-ol



| Entrée | 1 <i>H</i> -Pyrazol-5-ol (éq.) | Dérivé halogéné (éq.) | Conditions réactionnelles               | Résultat    |
|--------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|-------------|
| 1      | 1,0 éq.                        | (2,0 éq.)             | $K_2CO_3$ (1,5 éq.)<br>DMF, 50 °C, 4 h  | Dégradation |
| 2      | 1,0 éq.                        | (3,0 éq.)             | $K_2CO_3$ (2,0 éq.)<br>DMF, t.a., 16 h  | Dégradation |
| 3      | 1,1 éq.                        | (1,0 éq.)             | $Cs_2CO_3$ (1,2 éq.)<br>DMF, 50 °C, 4 h | Dégradation |

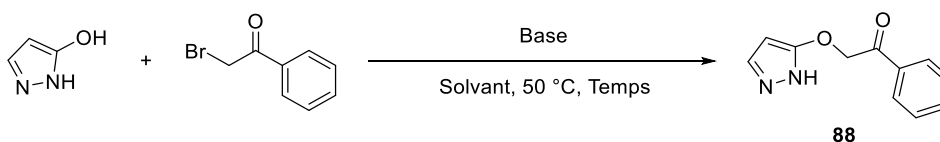
t.a. : Température ambiante

Malheureusement, nous n'avons pas réussi à obtenir le composé alkylé et seule de la dégradation a été observée. Ces résultats non concluants confirment ainsi notre souhait de travailler avec des dérivés plus lourds tels que la bromoacétophénone.

En résultante des revers précédents, nous nous sommes appuyés sur les travaux de W. Walters *et al.* qui décrivent la synthèse d'un dérivé du 3-phénylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole en deux étapes, par le biais d'une *O*-alkylation (Tableau 6, Entrée 1).<sup>135</sup> Cependant lors de ce premier test, à savoir l'utilisation du carbonate de césium en présence de 2 équivalents de bromoacétophénone dans le DMF à 50 °C pendant 5 heures, nous n'avons obtenu qu'un rendement de 49%. Par conséquent, une optimisation des conditions expérimentales a été initiée en employant les paramètres variables suivants : la nature de la base, le nombre d'équivalents en dérivé halogéné, le temps de réaction, et pour finir, le choix du solvant.

Comme le montre le tableau ci-dessous, la nature de la base exerce une importance cruciale sur l'efficacité de la réaction. Pour cause, l'inversion du Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> avec le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> s'avère être la meilleure option qui nous a permis de synthétiser le composé **88** avec un rendement de 84% (contre 49% avec le Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (Tableau 6, Entrées 1 et 2). De plus, nous pouvons remarquer que la diminution du nombre d'équivalents de la 2-bromoacétophénone entraîne une chute drastique du rendement (5% contre 84%) (Tableau 6, Entrées 2 et 3). Le rallongement du temps de réaction n'a pas fait preuve d'une différence notable, ce qui nous incite à conserver une durée d'expérience de 5 heures (80% en 16 heures contre 84% en 5 heures) (Tableau 6, Entrées 2 et 4).

Tableau 6. Optimisation de l'étape de substitution nucléophile entre le 1*H*-pyrazol-5-ol et la 2-bromoacétophénone



| Entrée | Base (éq.)                                | 2-Bromoacétophénone (éq.) | Temps (h) | Solvant     | Rendement <sup>a</sup> (%) |
|--------|-------------------------------------------|---------------------------|-----------|-------------|----------------------------|
| 1      | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5 éq.) | 2,0 éq.                   | 5         | DMF         | 49                         |
| 2      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5 éq.)  | 2,0 éq.                   | 5         | DMF         | 84                         |
| 3      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5 éq.)  | 1,0 éq.                   | 5         | DMF         | 5                          |
| 4      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5 éq.)  | 2,0 éq.                   | 16        | DMF         | 80                         |
| 5      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5 éq.)  | 2,0 éq.                   | 5         | ACN         | 3                          |
| 6      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5 éq.)  | 2,0 éq.                   | 5         | Butan-2-one | 0                          |
| 7      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5 éq.)  | 2,0 éq.                   | 5         | Pyridine    | 0                          |

<sup>a</sup>Rendement calculé après isolation du produit

Enfin, l'influence de la nature du solvant a également été étudiée (Tableau 6, Entrées 5, 6 et 7). Malheureusement, ces modifications ont une nouvelle fois conduit à une inhibition totale de la réactivité des composés.

Pour conclure sur cette optimisation, nous appliquerons dès à présent à l'ensemble des dérivés les meilleures conditions expérimentales établies soit : utilisation d'un équivalent de 1*H*-pyrazol-5-ol en présence de 2 équivalents de la 2-bromoacétophénone ainsi que d'1,5 équivalents de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Le milieu réactionnel sera, de surcroît, agité dans du *N,N*-diméthylformamide à 50 °C pendant 5 heures.

### *b. Exemplification*

Lors de cette phase d'exemplification de l'alkylation du motif 1*H*-pyrazol-5-ol, il a été possible de constater, entre autres, que la nature électronique des divers substituants positionnés sur le phényle influent sur l'efficacité de la réaction de *O*-alkylation. (Figure 71)

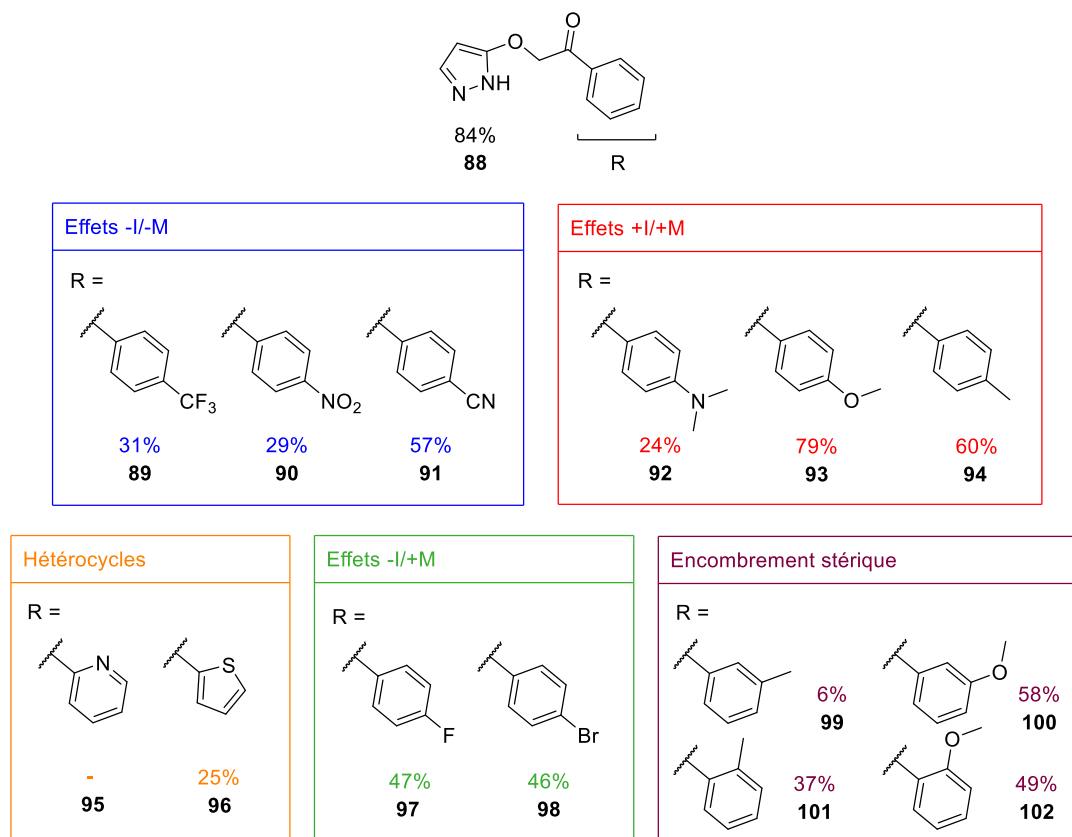


Figure 71. Alkylations diverses du 1*H*-pyrazol-5-ol

En effet, la présence d'un groupement électrodonneur tel que le méthoxy sur le phényle (**93**) semble favoriser la formation du produit souhaité. Il n'en est malheureusement pas de même lorsque le groupement est remplacé par des éléments électroattracteurs tels que le trifluorométhyle (**89**) et le groupement nitro (**90**).

L'efficacité de la réaction semble insensible à la nature de l'halogène présent, permettant d'isoler les composés **97** et **98** avec des rendements similaires (respectivement 47% et 46%).

De plus, l'introduction d'un hétérocycle semble inhiber partiellement voire totalement la réactivité de cette réaction avec pour exemples les dérivés thiophène et pyridine de la bromoacétophénone qui génèrent des rendements respectifs de 25 et 0%.

D'autre part, l'encombrement stérique a, lui aussi, été évalué en comparant les rendements observés des cétones condensées sur lesquelles ont été insérés un groupement méthyle ou méthoxy en position *ortho*, *méta* et *para* du phényle. Ces derniers exposent ainsi la sensibilité de la réaction face à une gêne stérique induite.

Maintenant que nous avons pu créer une librairie de dérivés *O*-alkylés de notre pyrazol-5-ol, nous pouvons en profiter pour étudier l'étape suivante de cyclisation permettant d'accéder au pyrazolo[5,1-*b*]oxazoles.

## 2. Cyclisation intramoléculaire du pyrazol-5-ol *O*-alkylé

### a. Essais de cyclisation sur le composé **88**

La réaction intramoléculaire menant à ce type de noyau aromatique se trouve être exposée dans la littérature de deux façons.<sup>133,134</sup> L'une propose l'emploi d'un acide de Lewis comme le tétrachlorure de titane (TiCl<sub>4</sub>), tandis que la seconde montre l'utilisation de l'acide paratoluènesulfonique hydraté (APTS.H<sub>2</sub>O) (Figure 72).

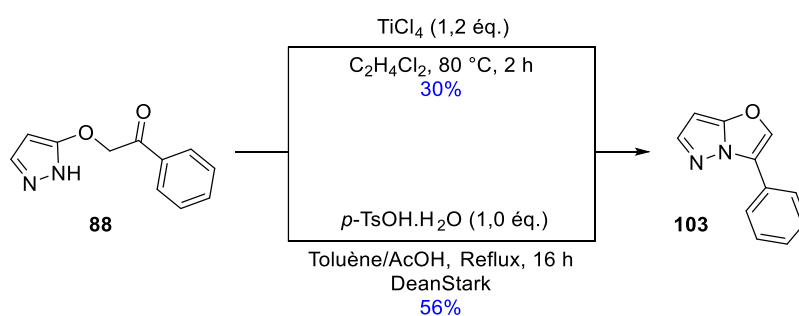


Figure 72. Comparaison des essais de cyclisation intramoléculaire effectués sur le composé **88**

Ces conditions ont donc été appliquées au composé **88**, prouvant un meilleur rendement avec l'utilisation de l'APTS (56% contre 30% avec le TiCl<sub>4</sub>). Nous avons ainsi décidé de les employer pour l'ensemble des analogues à venir.

### b. Application à l'ensemble des dérivés *O*-alkylés

L'application des conditions expérimentales de T. Kolasa *et al.* à l'ensemble des dérivés *O*-alkylés nous a permis d'obtenir les différents produits cyclisés avec des rendements variables (Figure 73).

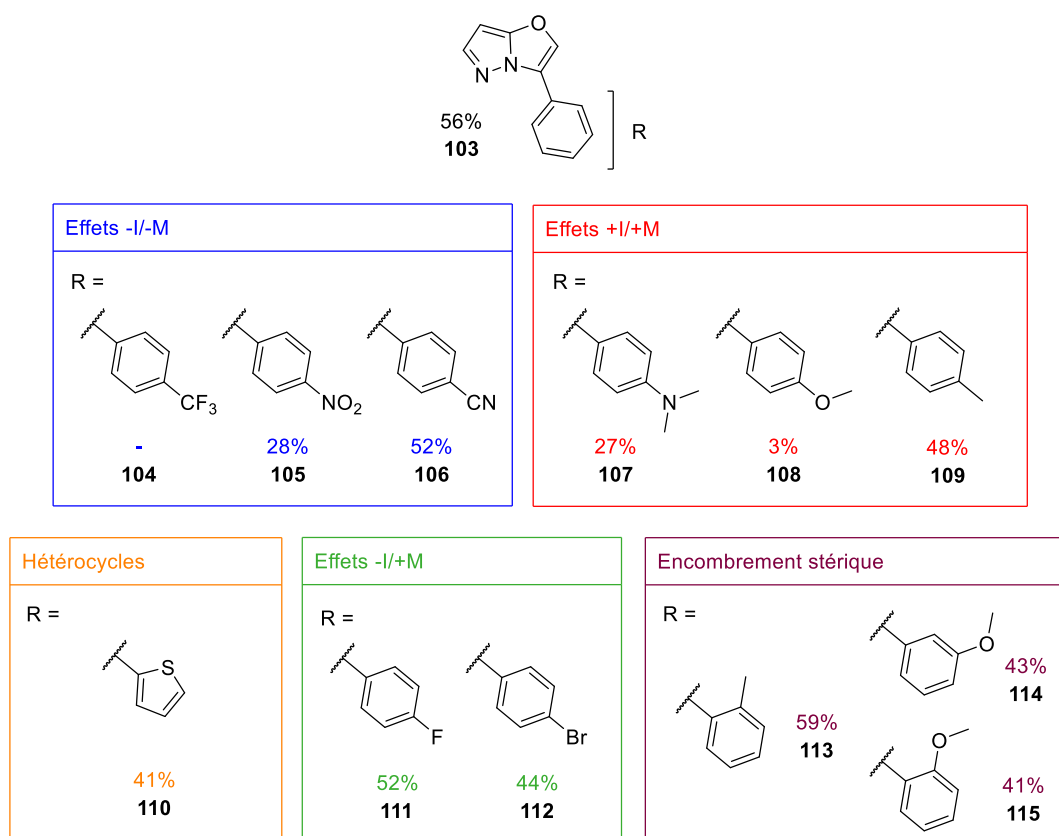


Figure 73. Application des conditions de cyclisation à l'ensemble des dérivés alkylés obtenus

À l'instar de l'étape de *O*-alkylation, la présence de groupements électroattracteurs tels que le trifluorométhyle et le nitro provoquent une chute de rendement radicale voire même l'absence totale de réactivité. L'hypothèse émanant de ces résultats serait que leur caractère attracteur prononcé diminue la basicité de l'oxygène du carbonyle, empêchant son activation par protonation. Du côté des groupements mésomères donneurs, les composés méthoxy (**114** et **115**) et *N,N*-diméthylamine (**107**) laissent également apparaître de faibles rendements. Pour leur part, il s'agirait principalement de leur propriété d'accepteur d'hydrogène qui « capterait » le proton de l'acide paratoluènesulfonique le privant ainsi de son rôle de catalyseur.

De plus, lors de ces expériences, une réaction secondaire correspondant à l'acétylation du pyrazole sur sa position *N*-1 a été observée, bloquant alors la cyclisation.

Une fois cette série de produits cyclisés obtenue, nous pouvons maintenant nous intéresser à la mise en œuvre de réactions d'arylations régiosélectives sur ce bicycle.

## IV. Études de fonctionnalisation des positions C-2 et C-7 du pyrazolo[5,1-*b*]oxazole

### A. La C-H activation et ses prémices

À compter des années 1970, la recherche au sujet de la C-H activation s'est largement répandue, menant à l'activation d'alcanes et d'arènes par le biais de complexes organométalliques. À ce jour, il existe trois classifications du terme de C-H activation dépendante du mécanisme associé. La définition la plus appropriée établie pour ce terme est la suivante : tout processus formant une liaison  $\sigma$  entre le métal et le carbone d'un composé organique (aryle, vinyle, acyle, alkyle, etc.) produisant soit un intermédiaire soit le composé final de cette réaction.<sup>136</sup> Ce processus est aujourd'hui plus communément appelé C-H activation directe.

Cette réaction connaît actuellement un réel engouement et se trouve être utilisée dans de nombreux travaux d'arylation directe ; Une application largement répandue et justifiée par ses avantages considérables. En effet, cette dernière représente une alternative attractive aux couplages traditionnels tel que le couplage de Suzuki-Miyaura de par plusieurs aspects. Premièrement, d'un point de vue économique, cette réaction permet d'éviter l'utilisation d'acides ou d'esters boroniques souvent disponibles commercialement à des prix pouvant être élevés. En outre, lorsque ces derniers sont indisponibles sur le marché, ils réclament un nombre d'étapes supplémentaires et leur genèse peut devenir chronophage. Deuxièmement, l'absence d'un tel besoin participe au principe de l'économie d'atomes selon le principe émis par Barry Trost et se rapproche un peu plus des concepts de la chimie verte.<sup>137</sup> Enfin, l'arylation directe fait place à la formation d'une liaison C-C tardive dans la conception de molécules organiques à structures complexes et permet une simplification de leur stratégie de synthèse. Le fait d'être en capacité de réaliser une fonctionnalisation tardive contribue également à l'élaboration d'une grande variété de produits finaux issus d'un intermédiaire commun favorisant ainsi l'utilisation d'une suite réactionnelle collective.

Le mécanisme de la réaction de C-H arylation directe ne cesse de faire l'objet d'étude de nombreux chercheurs et reste cependant non élucidé à ce jour. Il existe actuellement 6 mécanismes différents pour la C-H activation par des complexes métalliques : l'addition oxydante (AO), la substitution électrophile aromatique ( $S_EAr$ ), la métathèse de liaisons  $\sigma$  ( $\sigma$ -BM), le transfert d'un électron unique (SET), la métallation-déprotonation concertée (CMD) et enfin, la substitution électrophile intramoléculaire assistée par une base (BIES) (Figure 74).<sup>138</sup>

<sup>136</sup> Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, 97 (8), 2879–2932.

<sup>137</sup> Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471–1477.

<sup>138</sup> Gallego, D.; Baquero, E. A. *Open Chem.* **2018**, 16 (1), 1001–1058.

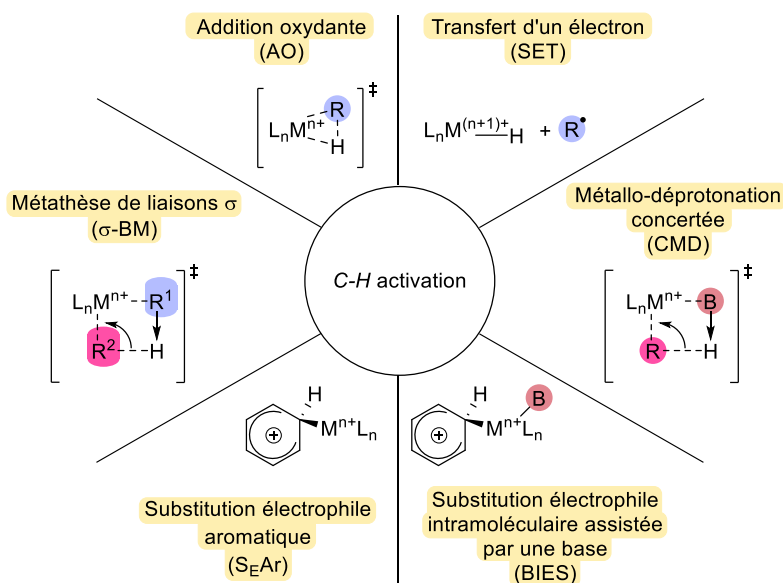


Figure 74. Intermédiaires réactionnels formés au cours des divers mécanismes existants de la C-H activation

## B. Une position C-2 sujette à un processus de C-H activation par arylation directe

### 1. Recherche d'un site impliqué dans une étape de C-H activation

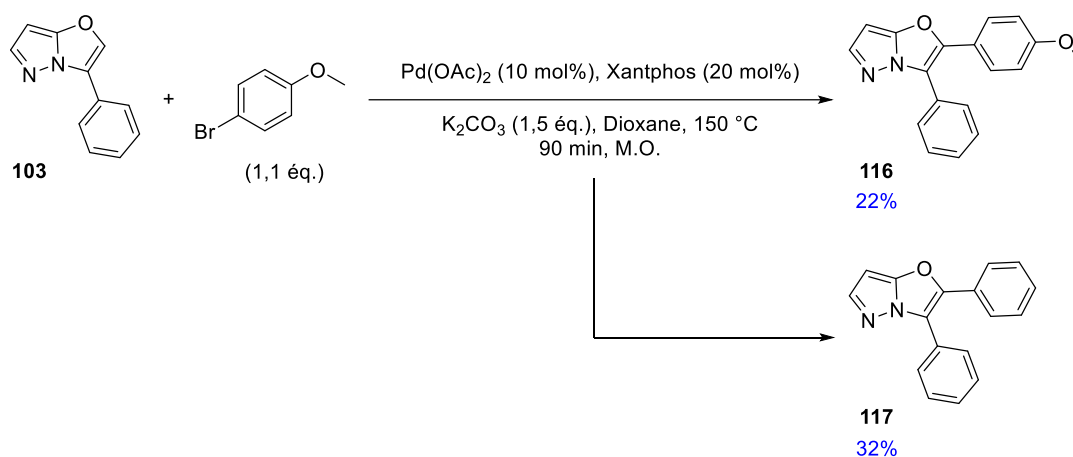
Maintenant que nous avons réussi à obtenir une série de composés bicycliques habillés de divers groupements aryles en position C-3, nous souhaitons nous intéresser au potentiel de fonctionnalisation de ce dernier selon un processus de C-H activation par arylation directe.

#### a. Test d'arylation directe sur le 3-phénylpyrazolo[5,1-b]oxazole

Les réactions de type C-H activation font partie des réactions pallado-catalysées bien connues de l'équipe du Pr Sylvain Routier et du Dr Frédéric Buron. En effet, cette classe de réaction a fait l'objet de nombreux projets de méthodologies de synthèse développés au sein du laboratoire par les doctorants précédents. C'est pour ces raisons que nous avons fait le choix de nous inspirer des conditions expérimentales développées par le Dr Chloé Copin, lors de sa thèse, sur des motifs imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole.<sup>139</sup>

Dans un premier temps, une expérience « test » a été effectuée avec les conditions classiquement utilisées par notre équipe sur notre 3-phénylpyrazolo[5,1-b]oxazole (Schéma 52). Cependant, cet essai nous a mené à l'apparition majoritaire d'un sous-produit porteur d'un motif phényle en position 2 du pyrazolo[5,1-b]oxazole (**117**). Ce dernier pourrait trouver sa source au niveau du ligand (Xantphos) par le transfert d'un phényle vers la position C-2 de l'hétérocycle, limitant la formation du produit désiré **116**, obtenu avec uniquement un rendement de 22%.

<sup>139</sup> Copin, C. Exploration Moléculaire En Série Imidazo[2,1-b][1,3,4]Thiadiazole : Application à La Synthèse d'inhibiteurs de Kinases Impliquées Dans Les Maladies Neurodégénératives, Université d'Orléans, **2013**.

Schéma 52. Application des conditions développées au laboratoire<sup>139</sup>

Afin d'éliminer toute source d'incertitudes au sujet de la provenance de ce groupement phényle, nous avons décidé d'effectuer cette phase d'optimisation avec le 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole en maintenant le *p*-bromoanisole en guise de dérivé halogéné.

## 2. Optimisation de la réaction de C-H activation en position C-2

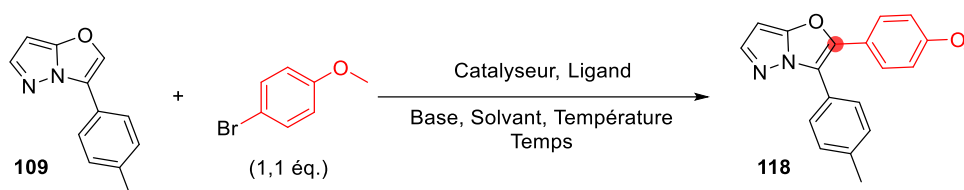
### a. Optimisation de la C-H arylation sur le 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole

Pour commencer, les conditions identiques à celles appliquées lors du premier essai sur le 3-phénylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole ont été appliquées (Tableau 7, Entrée 1). Cette expérience a permis de prouver que l'apparition surprenante de ce groupement phényle ne provenait que du ligand (Xantphos), formant ici le sous-produit à hauteur de 30%.

Pour confirmer l'hypothèse émise précédemment, nous avons par conséquent effectué un essai en changeant le système pré-catalytique (Tableau 7, Entrée 2). Cet essai s'est avéré peu probant, ne générant ni produit souhaité ni sous-produit. Nous avons alors décidé de revenir sur un système utilisant le  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  avec, cette fois-ci, diverses phosphines tris-alkylées (Tableau 7, Entrées 3 et 4). Cette modification nous a permis d'observer une légère formation du produit escompté **118** avec des rendements plafonnant aux alentours des 30%. Par ailleurs, il est à noter que lors de l'utilisation de ces phosphines le produit bisphényle **117** n'est plus présent dans le milieu. Ce résultat permet ainsi de justifier notre postulat sur le transfert de phényle du ligand vers l'hétérocycle au cours du couplage. Concernant les différentes phosphines utilisées, il est possible d'observer que le remplacement du *t*- $\text{Bu}_3\text{P.HBF}_4$  par le ligand  $\text{PCy}_3$  provoque une dégradation moindre dans le milieu (respectivement 29% contre 23%). Par conséquent, le paramètre catalyseur/ligand sera dorénavant fixé avec le complexe suivant :  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PCy}_3$ .

Maintenant que ce premier paramètre se trouve être figé, il nous est possible de nous focaliser sur la nature de la base employée dans cette réaction (Tableau 7, Entrées 3, 5 et 6). Ainsi, deux choix supplémentaires principaux s'offrent à nous : l'emploi du carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) ou du carbonate de césium ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ). Les résultats associés à l'emploi de ces nouvelles bases ont fait preuve d'un meilleur rendement en faveur de la base césiée (87% contre 3% avec le  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et 30% avec le  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ). Cette différence pourrait s'expliquer par le caractère ionique de la liaison carbonate/alcalin qui se trouve être plus fort avec le césium, exacerbant ainsi le caractère basique/nucléophile de l'anion.

Tableau 7. Étude d'optimisation de la réaction de *C-H* arylation sur le 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**)



| Entrée | Catalyseur (mol%)                        | Ligand (mol%)                      | Base (1,5 éq.)           | Solvant     | Température | Temps <sup>a</sup> | Rendement <sup>b</sup> |                   |
|--------|------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|-------------|-------------|--------------------|------------------------|-------------------|
|        |                                          |                                    |                          |             |             |                    | 118                    | Réactif de départ |
| 1      | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10)           | Xantphos (20)                      | $\text{K}_2\text{CO}_3$  | 1,4-dioxane | 150 °C      | 90 min M.O.        | 22%                    | 22%               |
| 2      | $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10) | -                                  | $\text{K}_2\text{CO}_3$  | 1,4-dioxane | 150 °C      | 90 min M.O.        | 0%                     | 85%               |
| 3      | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10)           | $\text{PCy}_3$ (20)                | $\text{K}_2\text{CO}_3$  | 1,4-dioxane | 150 °C      | 90 min M.O.        | 30%                    | 47%               |
| 4      | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10)           | $t\text{-Bu}_3\text{P.HBF}_4$ (20) | $\text{K}_2\text{CO}_3$  | 1,4-dioxane | 150 °C      | 90 min M.O.        | 33%                    | 38%               |
| 5      | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10)           | $\text{PCy}_3$ (20)                | $\text{Na}_2\text{CO}_3$ | 1,4-dioxane | 150 °C      | 90 min M.O.        | 3%                     | 70%               |
| 6      | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10)           | $\text{PCy}_3$ (20)                | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ | 1,4-dioxane | 150 °C      | 90 min M.O.        | 87%                    | 0%                |
| 7      | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5)            | $\text{PCy}_3$ (10)                | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ | 1,4-dioxane | 150 °C      | 90 min M.O.        | 61%                    | 17%               |
| 8      | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10)           | $\text{PCy}_3$ (20)                | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ | THF         | 150 °C      | 90 min M.O.        | 30%                    | 5%                |
| 9      | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10)           | $\text{PCy}_3$ (20)                | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ | Toluène     | 150 °C      | 90 min M.O.        | 67%                    | 0%                |
| 10     | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10)           | $\text{PCy}_3$ (20)                | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ | 1,4-dioxane | 130 °C      | 90 min M.O.        | 84%                    | 5%                |
| 11     | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10)           | $\text{PCy}_3$ (20)                | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ | 1,4-dioxane | 150 °C      | 60 min M.O.        | 79%                    | 10%               |

<sup>a</sup> M.O. : Micro-ondes ; <sup>b</sup> Rendement calculé après isolation du produit

Suite à cette optimisation partielle des conditions, nous avons souhaité poursuivre cette dernière et étudier l'influence de la charge catalytique sur l'évolution réactionnelle de cette *C-H* arylation (Tableau 7, Entrée 7). La charge a donc été diminuée de moitié, débouchant sur une chute de 16 points du rendement. Nous sommes ainsi restés sur des valeurs respectives de 10 et 20 mol% pour le catalyseur et le ligand pour la suite des essais.

Avec ces données en mains, il nous a paru également important d'évaluer l'impact du solvant. Ce dernier a ainsi été interchangé avec d'autres solvants de même nature : aprotiques/apolaires (Tableau 7, Entrées 8 et 9). Néanmoins, malgré leurs similitudes, aucun d'entre eux n'a entraîné la formation du produit attendu avec de meilleurs rendements que lors de l'utilisation du dioxane.

Avant de terminer notre analyse, nous désirions en savoir plus quant aux répercussions dues à l'abaissement de la température (Tableau 7, Entrée 10). Il est à noter qu'une telle différence de température n'a engendré qu'un léger déclin sur le pourcentage de produit obtenu. Bien que l'on puisse percevoir qu'une légère fraction du réactif de départ reste inchangée, nous avons décrété que les conditions de chauffage se maintiendraient à 150 °C.

Pour clore cette étude d'optimisation, nous avons également modulé le temps de chauffage afin de constater si son raccourcissement nous guiderait vers une meilleure conclusion (Tableau 7, Entrée 11). Cependant ce n'a pas été le cas, le produit **118** a seulement été isolé à hauteur de 79%, accompagné d'un reste de 10% de réactif de départ.

En conclusion, les meilleures conditions établies dans le cadre de cette phase d'optimisation sont celles utilisant un complexe catalytique  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PCy}_3$  (10/20 mol%), 1,5 équivalents de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , le dioxane en guise de solvant, ainsi qu'un temps de chauffage sous irradiations par micro-ondes de 90 minutes à 150 °C. Désormais, elles seront affectées à l'ensemble des analogues synthétisés.

**b. Explication du potentiel de fonctionnalisation du pyrazolo[5,1-*b*]oxazole**

Avant d'exemplifier nos conditions réactionnelles sur divers pyrazolo[5,1-*b*]oxazoles, nous avons souhaité déterminer les raisons de la régiosélectivité de cette réaction.

Pour ce faire, nous avons dans un premier temps appliqué un test d'insertion du deutérium sur les composés **103** et **109**. Ce dernier a fait preuve de l'échange proton-deutérium en position C-2 avec un taux de conversion commun de 68% mesuré par analyse  $^1\text{H}$  RMN (Schéma 53).

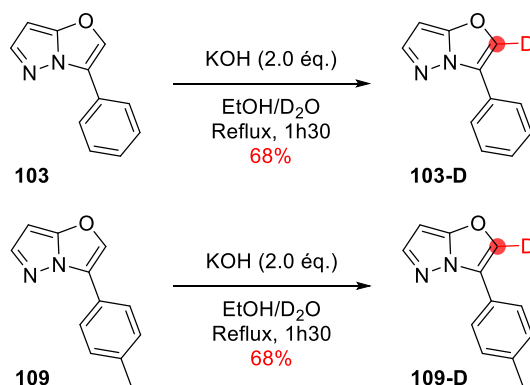


Schéma 53. Application du test de C-H activation sur le 3-phénylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**103**) et le 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**)

Ces résultats démontrent donc une acidité exacerbée du proton sur cette position C-2 et laissent entrevoir un mécanisme de type CMD pour la C-H arylation proposé par Fagnou et ses collaborateurs.<sup>140</sup>

Pour affiner notre théorie sur ce mécanisme, le Dr Stéphane BOURG, de l'équipe de modélisation moléculaire de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), a permis au travers de calculs de prédiction de déterminer les  $pK_a$  des positions C-2, C-6 et C-7 sur le modèle du 3-phénylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole.

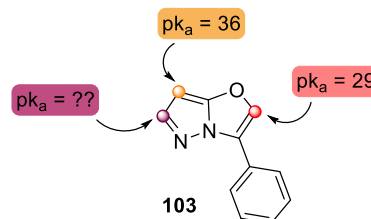


Figure 75. Détermination des valeurs de  $pK_a$  des positions C-2, C-6 et C-7 du 3-phénylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**103**)

Les données récoltées indiquent que la position qui dispose du proton le plus acide se trouve être la position C-2. En effet, la valeur du  $pK_a$  retenue en ce point est de 29 comparativement à la position C-7 et son  $pK_a$  de 36 (Figure 75). Il est à noter que le logiciel utilisé a éprouvé une limitation pour les calculs du  $pK_a$  de la position C-6, ce qui est sans doute lié à l'originalité de la structure, impliquant l'absence de référentiel pour l'anion formé au cours des calculs.

En conclusion, nous connaissons maintenant le site sujet à une C-H activation ainsi que les meilleures conditions réactionnelles pour cette réaction. Nous pouvons alors dès à présent nous en servir au cours d'une exemplification sur la librairie des composés C-3 arylés ainsi qu'avec des dérivés halogénés variables.

### 3. Affectation des conditions expérimentales de référence à l'ensemble des dérivés C-3 fonctionnalisés

#### a. Analyse de l'influence des groupements en position C-2 sur le rendement de la C-H arylation

La découverte de ces conditions optimales concernant la C-H arylation en position C-2 du pyrazolo[5,1-*b*]oxazole nous a ainsi permis d'examiner l'incidence des substituants, incorporés préalablement à l'emplacement C-3, sur cette réaction. (Schéma 54)

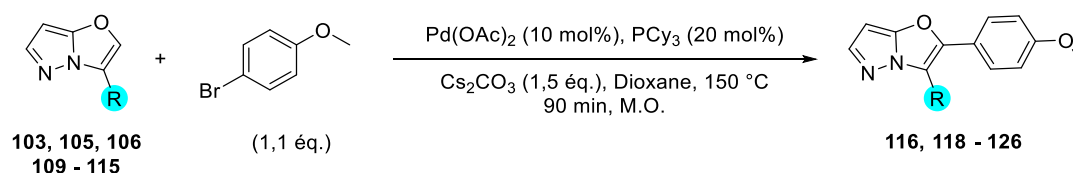


Schéma 54. Résumé visuel des modifications appliquées à l'étape de C-H arylation sur le pyrazolo[5,1-*b*]oxazole

<sup>140</sup> Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (33), 10848–10849.

La figure récapitulative n°76 imageant les résultats obtenus lors de la *C-H* arylation avec le *p*-bromoanisole, prouve que les conditions mises en œuvre sont applicables à l'ensemble de nos substrats de départ et fonctionnent avec efficacité. Il est tout de même possible de s'apercevoir que certains groupements arborent un rendement plus faible que la moyenne obtenue. C'est le cas de l'*ortho*-methoxyphényle qui, en raison de son encombrement stérique très prononcé, entraîne indéniablement l'effondrement du rendement associé.

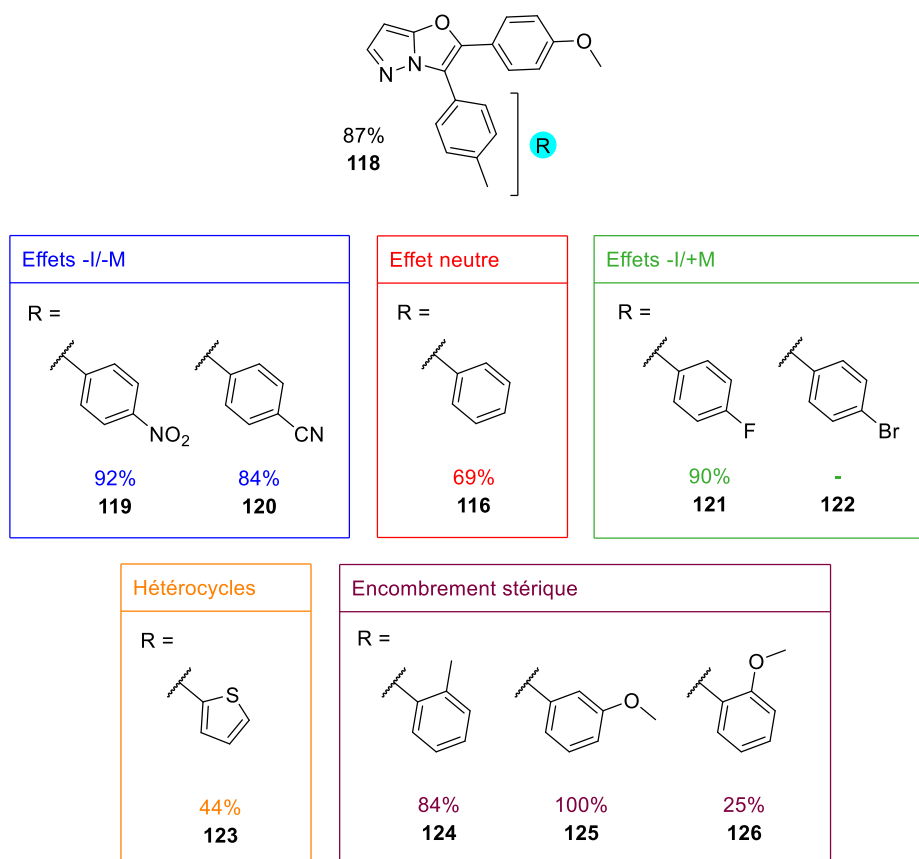


Figure 76. Résultats issus de la *C-H* arylation directe du *p*-bromoanisole sur les pyrazolo[5,1-*b*]oxazole C-2 substitués

**b. Incidence des réactifs halogénés employés dans la *C-H* arylation**

Suite à ces résultats encourageants, nous avons souhaité étendre cette expertise à l'application de variations sur la nature du dérivé halogéné recruté (Schéma 55).

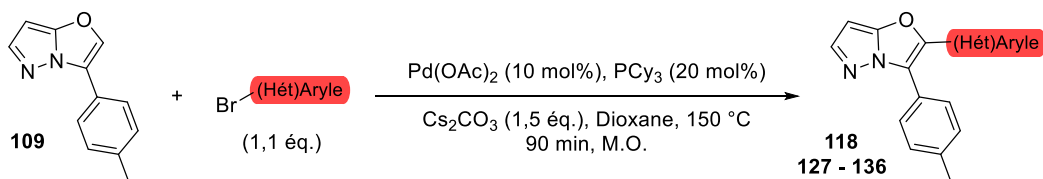


Schéma 55. Résumé visuel des modifications appliquées à la *C-H* arylation sur le 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**)

Afin d'englober une large gamme de dérivés halogénés, cette partie de l'étude a été centrée sur l'usage de réactifs pourvus des caractéristiques suivantes :

- Noyau aromatique à caractère électrodonneur.
- Noyau aromatique à caractère électroattracteur.
- Groupement présentant une gêne stérique variable.
- Hétérocycle.
- Hétérocycle fonctionnalisé.

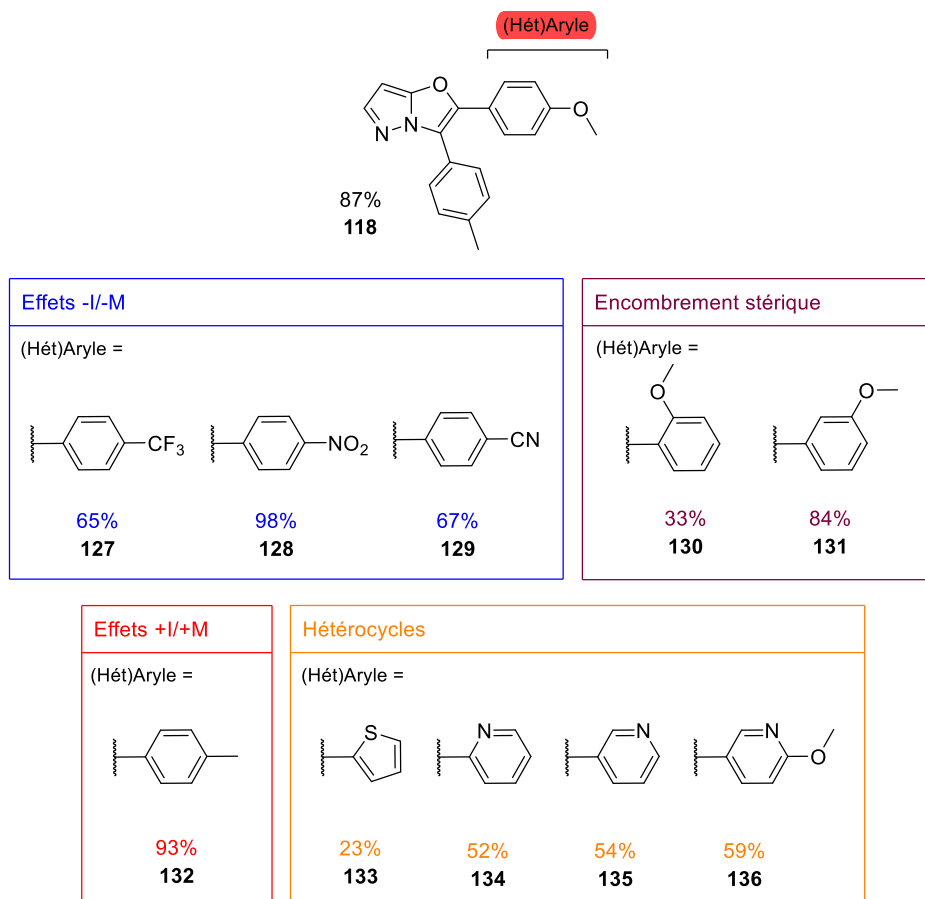


Figure 77. Résultats associés à la batterie de dérivés halogénés testés sur le 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**)

Les tableaux récapitulatifs esquissés ci-dessus confirment l'universalité du champ d'application de nos conditions de *C-H* arylation (Figure 77). Incontestablement, l'ensemble des dérivés visés ont été obtenus avec des rendements allant de bons à excellents, à l'exception des tentatives d'introduction du thiophène ainsi que du phényle substitué en position *ortho*. Leur faible réactivité peut s'expliquer d'une part, pour le composé **130** par des raisons d'encombrement stérique, et d'autre part, pour le dérivé 2-thiophényle (**133**) par une dégradation observée.

Pour conclure sur cette partie centrée sur l'habillage de la position C-2 du pyrazolo[5,1-*b*]oxazole, il est à retenir que les nouvelles conditions réactionnelles développées pour la *C-H* arylation trouvent leur application auprès de bon nombre de dérivés. Par conséquent, il est dorénavant envisageable de construire le bicyclic pyrazolo[5,1-*b*]oxazole diversement substitué en position C-3 puis, selon l'envie, de lui implémenter de multiples aryles à l'emplacement C-2.

Maintenant que ce bicyclic esquisse le début d'une plateforme modulable à souhait, les études de fonctionnalisation ont été poussées afin de découvrir l'existence potentielle d'un second site sujet à une fonctionnalisation régiosélective supplémentaire.

### C. Synthèse d'une série tris-arylée du pyrazolo[5,1-*b*]oxazole

#### 1. Exploration de diverses stratégies d'arylation

Dans cette optique de poly-fonctionnalisation du bicyclic développé, plusieurs tactiques ont été envisagées pour obtenir un produit tris-arylé. Pour ce faire, il a été considéré dans un premier temps de réitérer une tentative de *C-H* arylation, cette fois-ci, sur le produit bis-arylé.

##### *a. Tentative d'une application renouvelée des conditions de C-H arylation*

Auparavant aménagées, les conditions de *C-H* arylation ont ainsi été appliquées au noyau **132** di-substitué dans l'espoir d'identifier un second site sensible à une nouvelle transformation de ce type. Cet essai nous a alors laissés apercevoir l'insertion du groupement tolyle en position C-7 du composé **137** (Schéma 56).

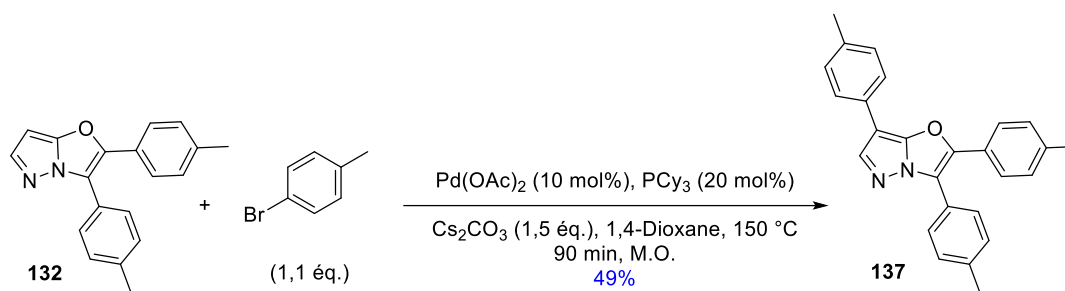


Schéma 56. Tentative de *C-H* arylation sur le 2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole à l'aide du 4-bromotoluène

Regrettablement, le produit fut impossible à séparer de son réactif de départ, nous imposant de déterminer son rendement de 49% par analyse <sup>1</sup>H RMN. En raison de cet inconvénient, un essai a été mené avec le *p*-bromoanisole en tant que remplaçant du *p*-bromotoluène. Ce dernier a également mené à la formation du dérivé méthoxy en position C-7 avec un rendement isolé cette fois-ci de seulement 22%.

En raison de l'apparition potentielle de certaines complications au niveau de la séparation des composés, nous avons songé à utiliser une autre technique pour substituer cette position C-7. Il a alors été imaginé d'emprunter la voie de couplage de Suzuki-Miyaura nécessitant la préparation au préalable de la forme halogénée du produit de départ en cette position.

**b. Tentative d'application d'un couplage de Suzuki-Miyaura**

Dans la suite de cette idée d'entreprendre un couplage de Suzuki-Miyaura sur notre bicyclic bis-arylé en position C-2 et C-3, nous avons, tout d'abord, dû insérer un halogène sur ce dernier. Par conséquent, le 2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole a été mis en solution dans le DMF, auquel ont été ajoutés 1,2 équivalents de *N*-iodosuccinimide. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le produit **138** a pu être isolé et identifié avec la présence de l'atome d'iode en position C-7 avec un rendement de 89% (Schéma 57).

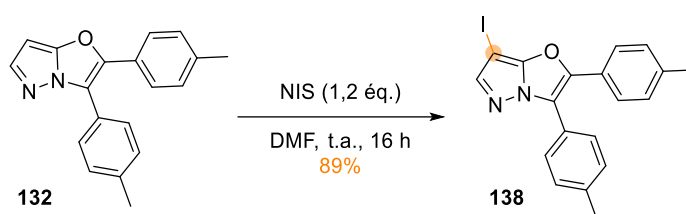


Schéma 57. Iodation du 2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole

La tentative d'iodation régiosélective a donc eu lieu avec succès, après laquelle il a été possible d'y appliquer un essai de couplage pallado-catalysé tel que celui de Suzuki-Miyaura. De même que la réaction de *C-H* arylation, les couplages de Suzuki étant monnaie courante au sein de notre laboratoire, nous nous sommes appuyés sur les conditions développées par les Dr K. Brugemann et Dr S. Garnier sur un *scaffold* pyrazolo[2,3-*d*][1,2,3]triazole.<sup>141</sup>

Ces conditions respectent un protocole faisant intervenir l'acide boronique souhaité (1,5 équ.), un système catalytique Pd(OAc)<sub>2</sub>/RuPhos (3 mol%/6 mol%), le K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,0 équ.) pour jouer son rôle de base et pour finir, le 1,4-dioxane en guise de solvant. Leur milieu réactionnel est ainsi impliqué dans un chauffage sous irradiations micro-ondes à 120 °C pendant 60 min. Ce premier essai effectué sur le dérivé **138** a permis d'obtenir le composé **137** avec un rendement encourageant de 56%. Ce résultat prometteur nous a alors encouragé à initier une phase d'optimisation tout comme celle élaborée lors de la *C-H* arylation en position C-2.

<sup>141</sup> Garnier, S.; Brugemann, K.; Zak, A.; Vercouillie, J.; Potier-Cartereau, M.; Marchivie, M.; Routier, S.; Buron, F. *Catalysts* **2022**, 12 (8).

La charge catalytique étant assez faible lors du premier essai, nous étions par conséquent en mesure de nous demander si une augmentation de cette dernière serait bénéfique pour le rendement réactionnel. Elle a alors été augmentée respectivement à 10 et 20 mol% pour le catalyseur et le ligand, faisant ainsi grimper le rendement à 69% (Tableau 8, Entrée 2).

La seconde question que nous nous sommes posée concerne la nature de la phosphine employée dans cette expérience (Figure 78). En effet dans le cadre de notre essai, il est visible que le SPhos donne un meilleur taux de formation du produit que le RuPhos, son utilisation nous permettant d'approcher les 76% de rendement isolé (contre 69% avec le RuPhos) (Tableau 8, Entrées 2 et 3).

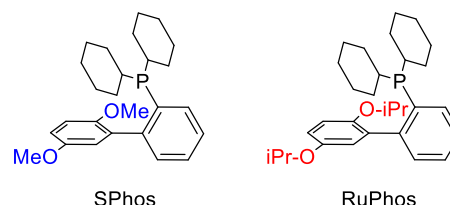
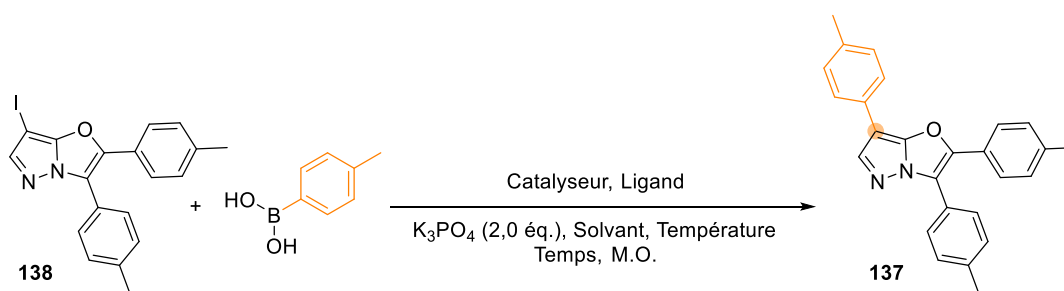


Figure 78. Structures des ligands Sphos et RuPhos

Tableau 8. Mise au point des conditions expérimentales optimales pour le couplage de Suzuki-Miyaura sur le 7-iodo-2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole



| Entrée | Cat.<br>(mol%)                | Ligand<br>(mol%) | Acide<br>Boronique | Solvant                      | Température | Temps <sup>a</sup> | Rendement <sup>b</sup> |        |             |
|--------|-------------------------------|------------------|--------------------|------------------------------|-------------|--------------------|------------------------|--------|-------------|
|        |                               |                  |                    |                              |             |                    | Produit                | Départ | Dégradation |
| 1      | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(3,0) | RuPhos<br>(6,0)  | 1,5 éq.            | 1,4-dioxane                  | 120 °C      | 60 min<br>M.O.     | 56%                    | 40%    | 4%          |
| 2      | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)  | RuPhos<br>(20)   | 1,5 éq.            | 1,4-dioxane                  | 120 °C      | 60 min<br>M.O.     | 69%                    | 28%    | 3%          |
| 3      | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)  | SPhos<br>(20)    | 1,5 éq.            | 1,4-dioxane                  | 120 °C      | 60 min<br>M.O.     | 76%                    | 20%    | 4%          |
| 4      | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)  | SPhos<br>(20)    | 1,1 éq.            | 1,4-dioxane                  | 120 °C      | 60 min<br>M.O.     | 42%                    | 32%    | 26%         |
| 5      | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)  | SPhos<br>(20)    | 1,5 éq.            | 1,4-dioxane/H <sub>2</sub> O | 120 °C      | 60 min<br>M.O.     | 51%                    | 12%    | 37%         |
| 6      | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)  | SPhos<br>(20)    | 1,5 éq.            | 1,4-dioxane                  | 140 °C      | 60 min<br>M.O.     | 49%                    | 26%    | 25%         |
| 7      | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(10)  | SPhos<br>(20)    | 1,5 éq.            | 1,4-dioxane                  | 120 °C      | 90 min<br>M.O.     | 53%                    | 16%    | 31%         |

<sup>a</sup> M.O. : Micro-ondes ; <sup>b</sup> Rendement calculé après isolation du produit

Le nombre d'équivalents en acide boronique a également été modifié. Il apparaît vital de conserver un léger excès de celui-ci (Tableau 8, Entrée 4).

Au cours d'une tentative supplémentaire, nous avons souhaité effectuer un ajout d'eau dans le réacteur dans l'optique d'améliorer la solubilité de la base et donc d'accroître la cinétique de la réaction (Tableau 8, Entrée 5). Cet essai n'ayant pas abouti à des résultats favorables (51% contre 76%), nous sommes restés sur les conditions précédentes.

Lors de l'augmentation de la température de chauffage, il a été constaté une forte dégradation par rapport à celle présentant jusqu'ici les meilleures conditions (Tableau 8, Entrées 3 et 6). Le paramètre de la température a donc finalement été fixé à 120 °C.

Afin de clôturer ce tableau d'optimisation, le dernier paramètre que nous avons souhaité modifier est celui du temps réactionnel (Tableau 8, Entrée 7). Ce dernier a donc été augmenté de 30 min. À l'instar du changement de température, le rallongement du temps de chauffage a eu pour conséquences l'augmentation du taux de dégradation dans le milieu.

Forts de ces résultats, nous avons par conséquent pu fixer les conditions de ce couplage suivantes sur ce type de substrat :

- 1,5 équivalents d'acide 4-tolylboronique.
- Un système pré-catalytique Pd(OAc)<sub>2</sub>/SPhos (10 mol%/20 mol%).
- Le 1,4-dioxane en tant que solvant.
- Une température fixée à 120 °C.
- Et un temps de chauffage de 60 minutes.

Afin d'observer le panel d'application de cette réaction, ces conditions ont été utilisées pour être appliquées sur une large gamme d'acides boroniques.

## 2. Application des conditions optimisées du couplage de Suzuki-Miyaura

### *a. Étude de l'impact de l'acide boronique*

Les résultats obtenus lors de cette étude d'optimisation sur le pyrazolo[5,1-*b*]oxazole substitué en positions C-2 et C-3 ont permis de stipuler que le noyau central peut également être fonctionnalisé en position C-7. Nous nous sommes donc empressés d'essayer nos conditions sur divers acides boroniques arylés (Figure 79).

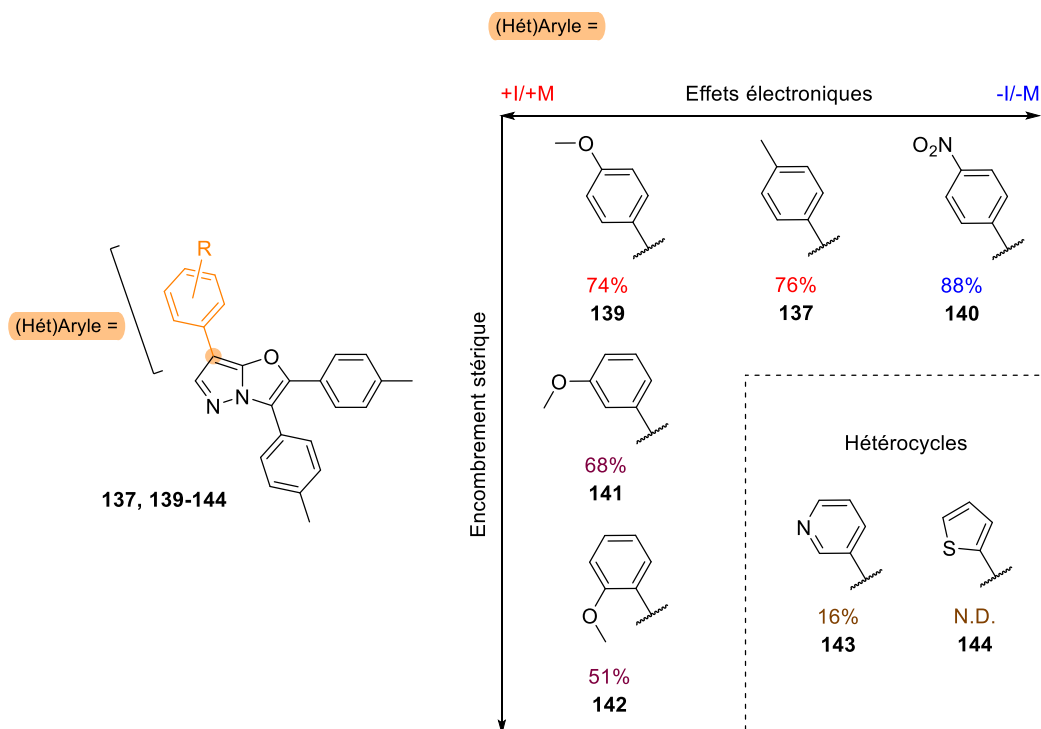


Figure 79. Résultats obtenus lors du couplage de Suzuki-Miyaura avec les différents acides boroniques employés

La gamme choisie pour évaluer le champ d'application de ces conditions expérimentales a été étendue à différents groupements : des groupements équipés de substituants à divers effets électroniques, des hétérocycles, ainsi que des groupements fonctionnalisés en position *ortho*, *méta* ou *para*.

Ainsi, les substituants choisis ont montré grâce à leur nature variée que cette réaction s'applique correctement à presque tous types de dérivés. Malheureusement, seuls les acides boroniques de types (hét)aryles ont montré une limitation en inhibant partiellement voire totalement la réactivité de ce couplage. Il est à noter également qu'un groupe fonctionnel placé en position *ortho* du phényle est moins favorable à l'obtention du produit ciblé qu'en position *méta* ou *para*. Cette inflexion dans le rendement peut alors être synonyme de la présence d'un impact stérique sur l'insertion de l'aryle à cet emplacement.

Cette série d'expériences nous a montré qu'une large variété d'acides boroniques peut être ancrée en position C-7 du pyrazolo[5,1-*b*]oxazole avec efficacité. À présent, nous avons souhaité déterminer l'importance des groupements positionnés en C-2 et C-3 sur la performance de cette réaction. C'est pourquoi, la suite de cette étude s'intéressera à la synthèse de composés tris-arylés à combinaisons électroniques distinctes en position C-2 et C-3.

#### ***b. Synthèse de dérivés pyrazolo[5,1-*b*]oxazoles à combinaisons variables***

Afin de réaliser notre objectif d'étude, nous avons dans un premier temps eu besoin d'effectuer la synthèse des dérivés iodés des composés tri-substitués en devenir (Schéma 58).

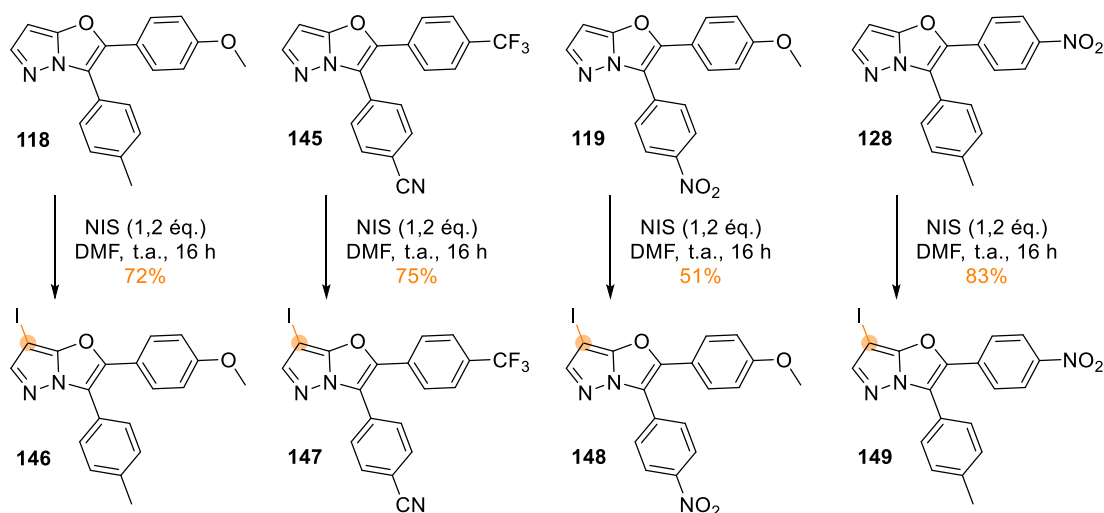
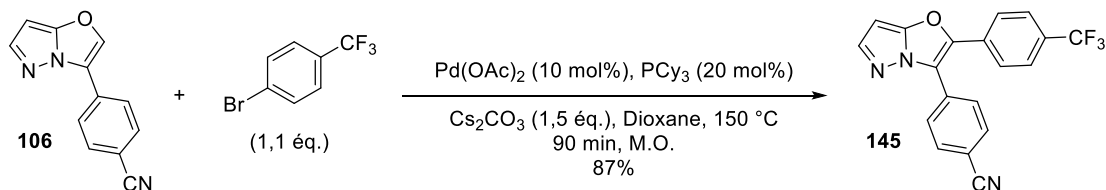


Schéma 58. Iodation des dérivés bis-arylés à effets électroniques variables

À cette occasion, le composé **145** a été synthétisé afin d'étudier la réactivité du bicyclic en position C-7 en présence de deux groupements électroattracteurs. Ce dernier a été obtenu par l'application de nos conditions de *C-H* arylation sur le dérivé cyano **106** avec un excellent rendement de 87% (Schéma 59).

Schéma 59. Synthèse du composé bis-arylé **145**

Une fois les produits iodés obtenus, nous étions enfin aptes à procéder à leur couplage pallado-catalysé en présence de l'acide 4-méthoxyphénylboronique.

Comme nous pouvons le constater ci-dessous (Schéma 60), le couplage de Suzuki-Miyaura appliqué avec les conditions établies précédemment fonctionne relativement bien avec les groupements à caractère électronique identique. En revanche, concernant les substituants à effets électroniques contraires, nous pouvons voir que cela entraîne une chute du rendement. En effet, une mauvaise solubilité des réactifs liée à la présence du groupement nitro a été observée, ce qui impacte indubitablement sur l'efficacité de la réaction.

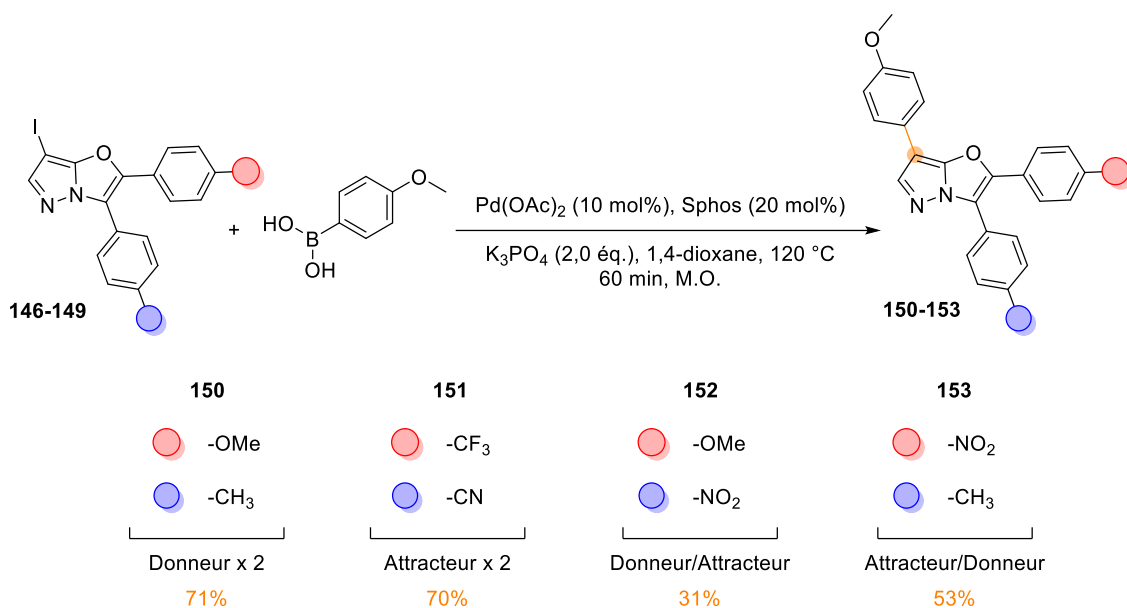
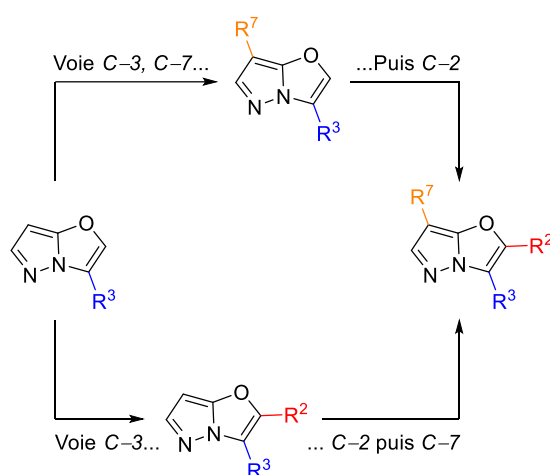


Schéma 60. Résultats des couplages de Suzuki effectués sur les dérivés iodés à effets électroniques variables

## V. Génération d'une plateforme entièrement modulable

### A. Création d'un nouveau bloc central bis-arylé

Après avoir démontré qu'il est possible de fonctionnaliser régiosélectivement les positions C-3, C-2 puis C-7, il nous a semblé judicieux de développer une voie de synthèse alternative proposant d'inverser l'ordre de la suite réactionnelle. Ainsi, l'enchaînement de ces différentes arylations se déroulerait selon le schéma suivant : d'abord la position C-3, puis C-7 et enfin, la position C-2. Cette nouvelle séquence donnerait ainsi la possibilité de moduler à souhait le *scaffold* pyrazolo[5,1-*b*]oxazole en fonction de nos programmes de chimie médicinale et des cibles visées.

Schéma 61. Exemples des deux enchaînements réalisables pour obtenir le motif pyrazolo[5,1-*b*]oxazole tris-arylé

Le but de ce projet étant partiellement de pouvoir prétendre à la mise au point d'une plateforme intégralement modulable, des essais ont alors été élaborés en conséquence.

Afin d'analyser le potentiel de fonctionnalisation du pyrazolo[5,1-*b*]oxazole en position *C*-7 de la plateforme mono-arylée en position *C*-3, la molécule **109** a été mise en présence de NIS dans le DMF à température ambiante (Schéma 62). Le dérivé **154** iodé en position *C*-7 a ainsi pu être obtenu avec succès à 99%, permettant l'application d'un essai de couplage avec le protocole mis au point. Le composé d'intérêt **155**, arylé en positions *C*-3 et *C*-7, a alors pu être généré à hauteur de 74%.

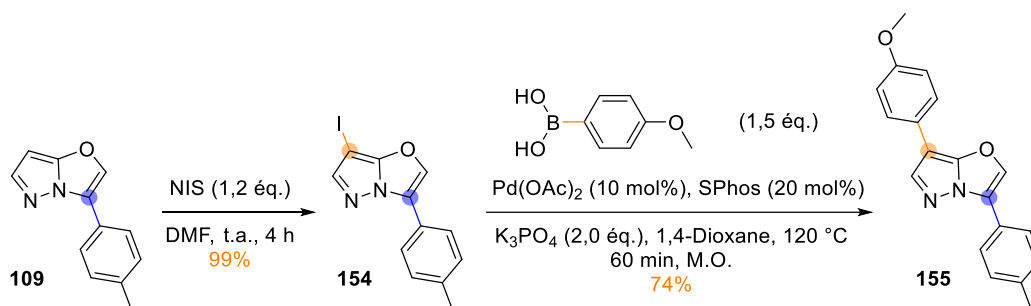


Schéma 62. Voie de synthèse du composé bis-arylé suivant l'ordre de fonctionnalisation *C*-3/*C*-7

Maintenant que nous avons prouvé que le noyau central peut être décoré à souhait aux emplacements *C*-3 puis *C*-2, ou *C*-3 puis *C*-7, nous souhaitons confirmer qu'il est possible d'inverser intégralement l'ordre d'ajout des aryles.

### B. Inversion de l'ordre d'arylation pour la série tris-arylée

Une fois le bloc central arylé aux positions *C*-3 et *C*-7 en poche, nous avons fait le pari de l'habiller à nouveau afin de retrouver le composé **153** auparavant obtenu selon un enchaînement *C*-3/*C*-2/*C*-7.

Par conséquent, l'essai de *C*-H activation a été effectué sur le composé intermédiaire **155** avec nos conditions. Cette stratégie a ainsi permis l'accès au produit se trouvant à l'intersection des deux ordres d'assemblage (Schéma 63).

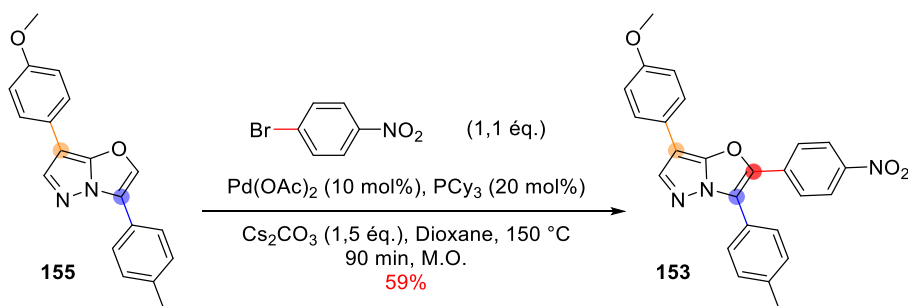


Schéma 63. Essai de *C*-H activation sur le produit *C*-3/*C*-7 bis-arylé

Grâce à cela, nous avons maintenant prouvé qu'il est possible de confectionner le bicycle pyrazolo[5,1-*b*]oxazole tris-arylé, et ce, peu importe l'ordre d'addition des groupements aux emplacements C-3 et C-7.

## VI. Conclusion et perspectives

### A. Conclusion

Pour conclure, le constat établi autour des structures de deux familles chimiques actives sur TDO (aminoisoxazoles fusionnés et non fusionnés) nous a inspiré pour le design d'une troisième série, potentiellement active selon le principe de Bemis et Murcko : les pyrazolo[5,1-*b*]oxazoles.

Bien que les travaux mis en place antérieurement par des équipes de recherche aient déjà indiqué qu'il est possible de générer ce noyau, ces derniers se trouvaient contraints par la décoration des motifs pyrazole et oxazoles en amont de la synthèse. Nous avons alors eu pour objectif de développer une plateforme fonctionnalisable avec une parfaite régiosélectivité après optimisation de chacune des étapes de synthèse. Nous avons donc effectué avec succès la formation du noyau central après *O*-alkylation et cyclisation, ainsi que la substitution des positions C-2 et C-7 dans un ordre interchangeable ; Substitutions effectuées respectivement par *C-H* arylation directe et une séquence iodation/couplage de Suzuki-Miyaura.

Par conséquent, grâce à la combinaison de nos connaissances et de celles fournies par la littérature, il est maintenant possible d'obtenir facilement des pyrazolo[5,1-*b*]oxazoles poly-arylés selon un enchainement C-3/C-2/C-7 ou C-3/C-7/C-3.

### B. Perspectives

#### 1. Exploration des limites de fonctionnalisation du motif pyrazolo[5,1-*b*]oxazole

Au cours de ce chapitre, nous avons montré qu'il était possible d'aryler la position C-2 du noyau pyrazolo[5,1-*b*]oxazole. En revanche, ne connaissant pas les limites de fonctionnalisation de cette position, un test de déprotonation au LDA a été mis en place afin de savoir s'il est possible d'y effectuer une substitution électrophile aromatique. Malheureusement, ces essais n'ont pas été concluants, nous incitant à nous contenter du protocole de *C-H* arylation développé.

En guise de perspectives, nous souhaiterions appliquer divers couplages comme ceux de Buchwald-Hartwig, Sonogashira ou Heck en position C-7 du bicyclic. Par ailleurs, l'application de carbonylations pallado-catalysées, de borylations, ou encore de cyanations, pourraient offrir l'avantage de fournir des fonctions modulables et de faire de nos produits des *building blocks*. Ces nouveaux horizons de synthèse nous permettraient ainsi de prouver la diversité des produits réalisables avec ce bicyclic pyrazolo[5,1-*b*]oxazole.

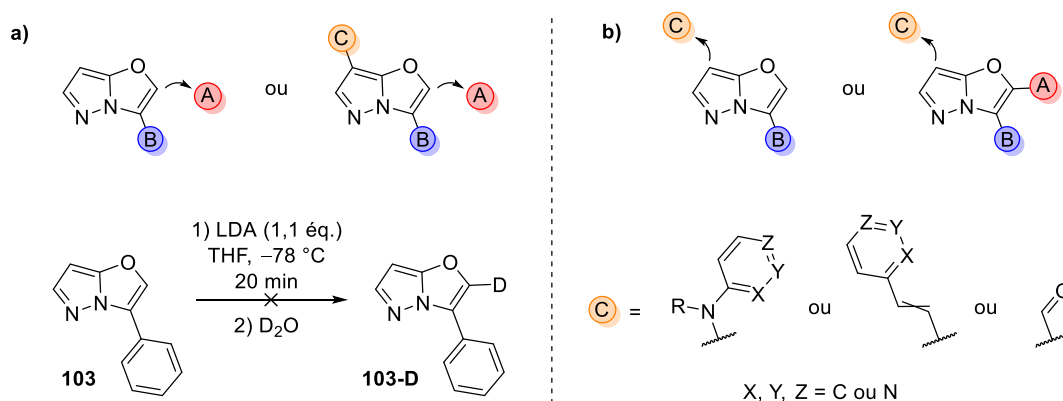


Figure 80. Présentation des pistes d'exploration du bicyclic pyrazolo[5,1-*b*]oxazole

a) Test de déprotonation au LDA en position C-2 du composé **103** ;

b) Exemples de fonctionnalisations envisageables à l'emplacement C-7 du bicyclic

## 2. Les atouts d'une plateforme modulable dans la conception de médicaments et d'agents d'imagerie

### a. Les divers outils d'invention des médicaments futurs

Actuellement, différentes techniques sont utilisées dans le domaine de la recherche pharmaceutique dans l'optique d'inventer les médicaments de demain. Les plus réputées se comptent au nombre de 4 et sont les suivantes :

- Le criblage à haut débit ou *High-Throughput Screening* (HTS) : technique s'appuyant sur l'utilisation de bibliothèques de plusieurs millions de molécules. Le but de cette technique est de repérer les motifs de répétition exprimant une activité biologique et s'ajustant quasiment parfaitement à la poche du site actif.
- Le *Fragment-Based Lead Discovery* (FBLD) ou *Fragment-Based Drug Discovery* (FBDD) : technique basée sur le criblage de petites bibliothèques, qui une fois analysées donne raison à l'assemblage de fragments et mènent à la structure finale du pharmaceutique. Plusieurs voies d'exploration existent au sein de cette même technique :
  - Le *fragment growing*.
  - Le *fragment linking*.
  - Le *fragment merging*.

- Le *docking* : technique utilisant les données structurales de la cible d'intérêt thérapeutique combinées à celles des composés envisagés. Elle permet ainsi l'élaboration de nouvelles idées d'espèces chimiques.
- Et le criblage virtuel : technique reposant intégralement sur des calculs informatiques qui génèrent des propositions de squelettes chimiques.

**b. Applications médicales de la plateforme pyrazolo[5,1-b]oxazole sur IDO et TDO**

Les ambitions associées à ce projet de synthèse d'une plateforme modulable s'apparentent particulièrement à la technique de criblage de *fragment growing* décrite ci-dessus. Par conséquent, cela nous permet d'intégrer le bicyclic poly-arylé que nous avons développé à la recherche d'agents d'imagerie ou de radiopharmaceutiques d'IDO et/ou de TDO.

Dès lors que les tests enzymatiques auront été appliqués à nos composés, l'espèce la plus active en ressortissant sera étudiée pour se voir assigner un fluor au sein de sa structure. Ainsi, une fois l'activité du composé fluoré confirmée, son précurseur boronique au radiomarquage sera synthétisé. Il pourra alors être envoyé à nos collaborateurs du laboratoire iBrain à Tours afin de lui incorporer le radioisotope  $^{18}\text{F}$  dans l'espoir de générer un agent d'imagerie (Figure 81).

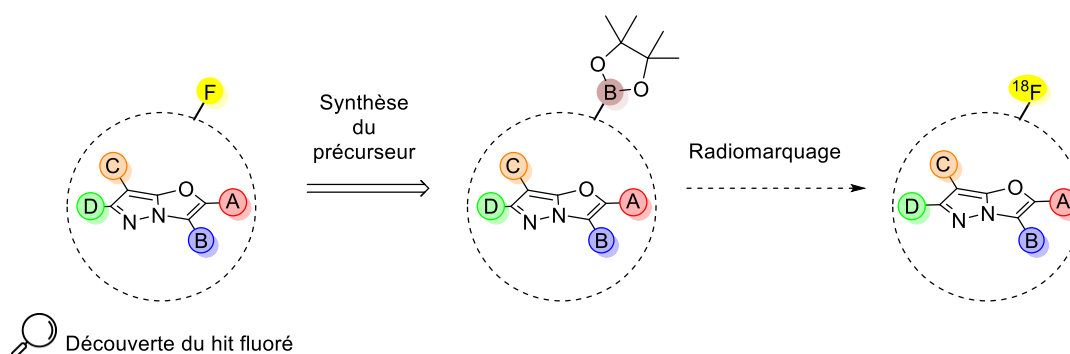


Figure 81. Processus de recherche à venir pour la découverte d'un radiotracer marqué au  $^{18}\text{F}$  avec le motif pyrazolo[5,1-b]oxazole

Par ailleurs, cette plateforme a pu être utilisée dans la synthèse de nos dérivés indoliques vue précédemment dans le chapitre 2. En effet, la préparation du composé indolique **158** substitué par un motif oxazole nous a permis d'évaluer ce dernier et d'observer son taux d'inhibition avantageux (Schéma 64 et Figure 82).

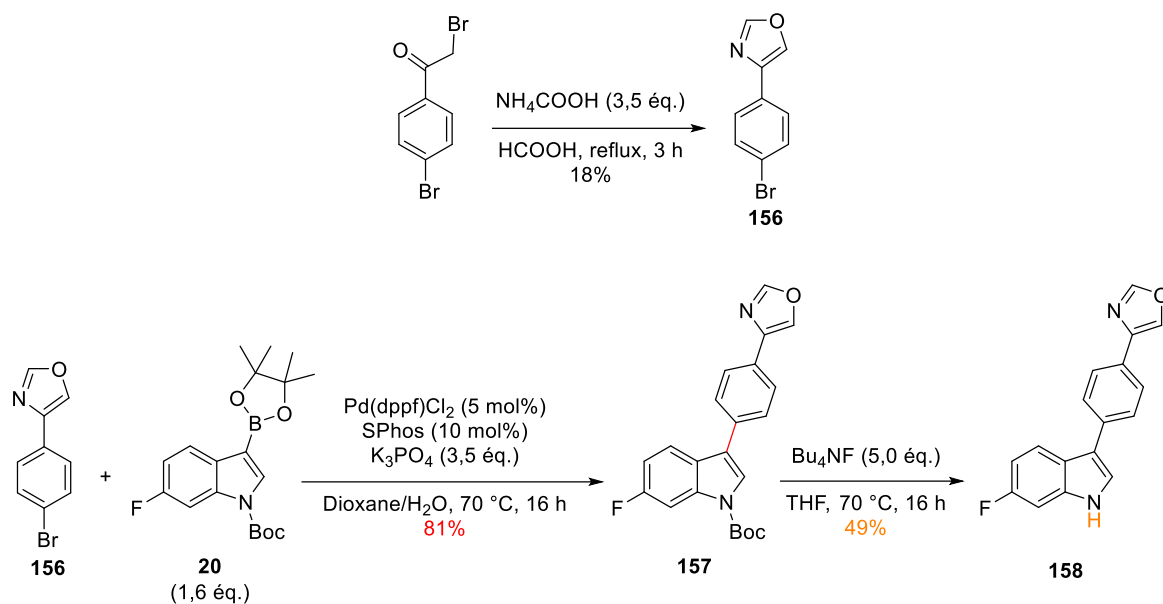


Schéma 64. Voie de synthèse du dérivé oxazole 158

Ces résultats, ainsi que ceux de la molécule **50** montrant une sélectivité prononcée pour TDO, nous ont alors fortement encouragés à faire usage de la plateforme pyrazolo[5,1-b]oxazole en tant que substituant de la série d'indoles (Figure 82).

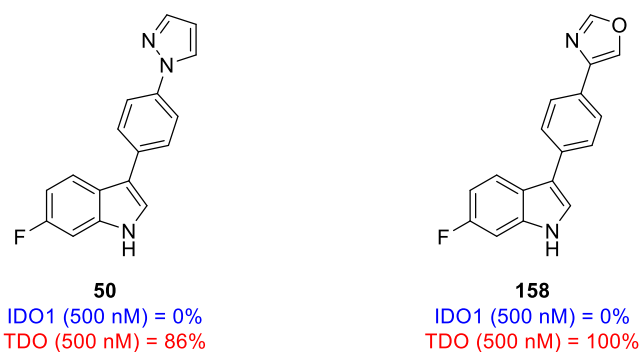


Figure 82. Résultats biologiques des motifs pyrazole et oxazole appliqués à la série indolique

Le composé **160** a donc été synthétisé, faisant réagir le 6-fluoroindole borylé avec le composé **112** synthétisé parallèlement grâce aux conditions expérimentales mises au point dans ce chapitre. Le produit **159** issu de ce couplage obtenu avec un rendement de 92% a ensuite été déprotégé, permettant d'isoler le composé final avec un rendement de 43% (Schéma 65).

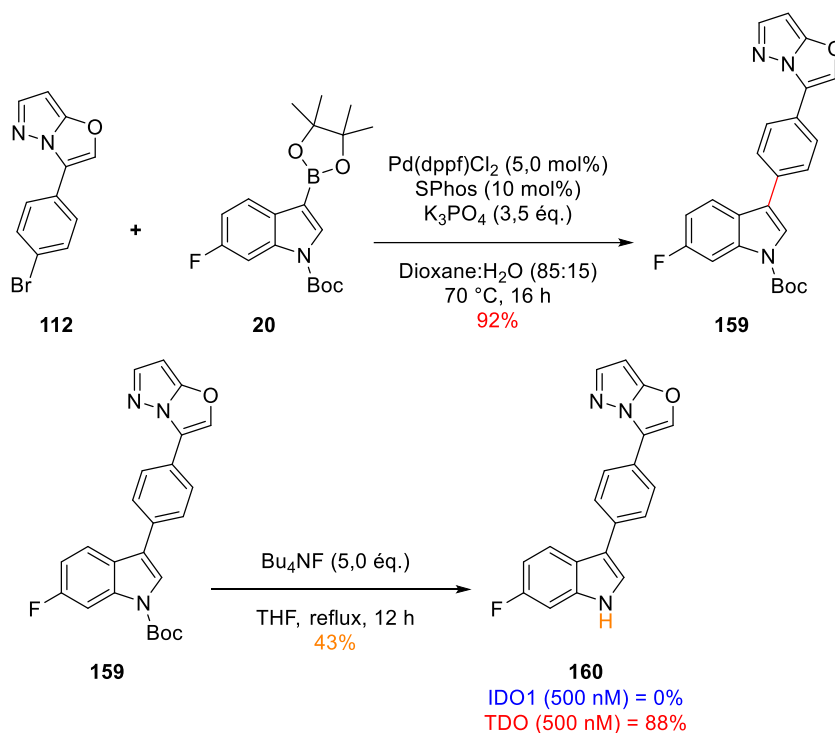


Schéma 65. Suite réactionnelle pour la synthèse du pyrazolo[5,1-*b*]oxazole greffé sur le 6-fluoroindole en leurs positions C-3 respectives

Les résultats biologiques obtenus avec ce motif ont fait preuve d'un très bon pourcentage d'inhibition ainsi que d'une forte sélectivité envers TDO (88% contre 0% sur IDO à 500 nM). Par conséquent, l'utilisation de cette plateforme semble prometteuse pour une application future à nos différentes séries chimiques ciblant TDO.

## CHAPITRE 4

Valorisation d'une famille chimique  
à fort potentiel pour la conception de  
ligands mixtes et sélectifs de TDO  
originaux : les Imidazo[1,5-*b*]indazoles

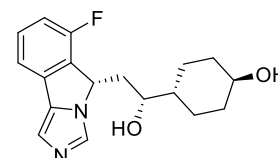


## I. Mise en contexte du projet de recherche

Notre objectif principal étant la conception de radioligands ciblant IDO et/ou TDO, nous nous sommes appuyés sur des molécules connues tout en préservant une force de valorisation grâce à l'originalité de leur structure. C'est ainsi que le **Navoximod**, composé fluoré et sélectif d'IDO, a été la source de notre inspiration pour l'élaboration de cette nouvelle série chimique.

### A. Le Navoximod : une molécule à fort potentiel sur IDO

Le **Navoximod**, également répertorié sous le nom de **NLG-919**, ou encore **GDC-0919**, est fortement reconnu pour être un inhibiteur d'IDO ayant déjà éprouvé plusieurs essais cliniques sur des tumeurs solides.<sup>142,143,144</sup> Sa découverte, effectuée en 2012 par la compagnie NewLink Genetics Corporation,<sup>145</sup> est issue d'une dérivation du 4-phénylimidazole (PIM)<sup>146</sup> : l'un des premiers ligands au complexe cristallographique établi avec IDO ayant par la suite été défini comme inhibiteur non compétitif de cette dernière.<sup>76,147</sup>



**Navoximod**  
IC<sub>50</sub> (hIDO) = 28 nM

Figure 83. Structure du **Navoximod**

Les recherches effectuées sur cette série ont continué d'être approfondies grâce à des modulations stratégiques appliquées au PIM. Ces différentes modulations centrées sur l'habillage du phényle (**L19**) et de la position *N1* de l'imidazole (**L20**) leur ont permis de constater que l'insertion de chaînes latérales permet d'occuper la seconde poche vacante du site actif (poche B) (Schéma 66).<sup>148</sup> Kumar *et al.* ont également souhaité rigidifier la structure des dérivés du PIM par cyclisation, formant ainsi le noyau imidazo[5,1-*a*]isoindole sur lequel des modifications supplémentaires ont, en définitive, donné naissance au **Navoximod**.

<sup>142</sup> Nayak-Kapoor, A.; Hao, Z.; Sadek, R.; Dobbins, R.; Marshall, L.; Vahanian, N. N.; Jay Ramsey, W.; Kennedy, E.; Mautino, M. R.; Link, C. J.; Lin, R. S.; Royer-Joo, S.; Liang, X.; Salphati, L.; Morrissey, K. M.; Mahrus, S.; McCall, B.; Pirzkall, A.; Munn, D. H.; Janik, J. E.; Khleif, S. N. *J. Immunother. Cancer* **2018**, *6* (1).

<sup>143</sup> Jung, K. H.; LoRusso, P.; Burris, H.; Gordon, M.; Bang, Y. J.; Hellmann, M. D.; Cervantes, A.; Ochoa de Olza, M.; Marabelle, A.; Stephen Hodi, F.; Ahn, M. J.; Emens, L. A.; Barlesi, F.; Hamid, O.; Calvo, E.; McDermott, D.; Soliman, H.; Rhee, I.; Lin, R.; Pourmohamad, T.; Suchomel, J.; Tshako, A.; Morrissey, K.; Mahrus, S.; Morley, R.; Pirzkall, A.; Lindsey Davis, S. *Clin. Cancer Res.* **2019**, *25* (11), 3220–3228.

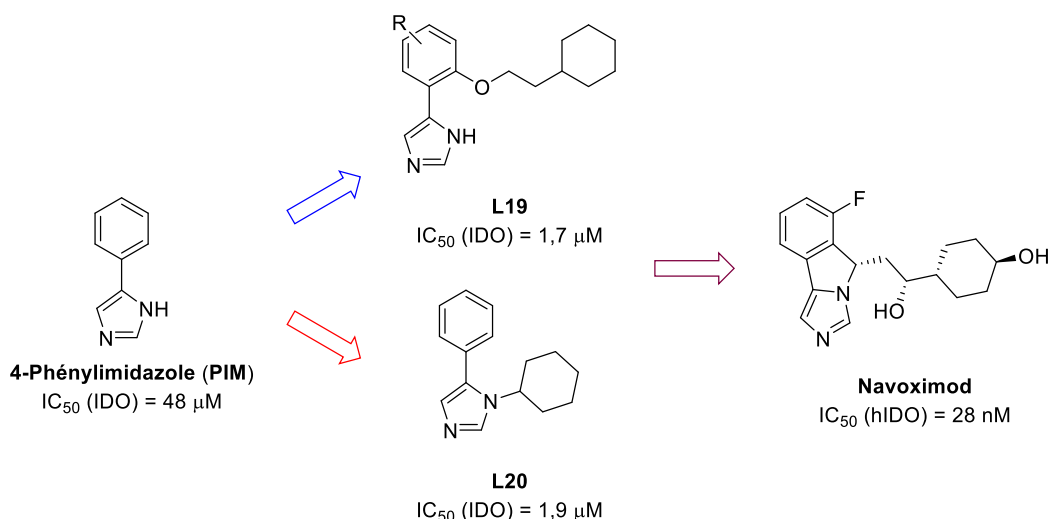
<sup>144</sup> Ebata, T.; Shimizu, T.; Fujiwara, Y.; Tamura, K.; Kondo, S.; Iwasa, S.; Yonemori, K.; Shimomura, A.; Kitano, S.; Koyama, T.; Sato, N.; Nakai, K.; Inatani, M.; Yamamoto, N. *Invest. New Drugs*, **2020**, *38* (2), 468–477.

<sup>145</sup> Mautino, M.; Kumar, S.; Waldo, J.; Jaipuri, F.; Kesharwani, T. Fused Imidazole Derivatives Useful as IDO Inhibitors. WO 2012/142237 A1, **2012**.

<sup>146</sup> Kumar, S.; Jaller, D.; Patel, B.; LaLonde, J. M.; DuHadaway, J. B.; Malachowski, W. P.; Prendergast, G. C.; Muller, A. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (16), 4968–4977.

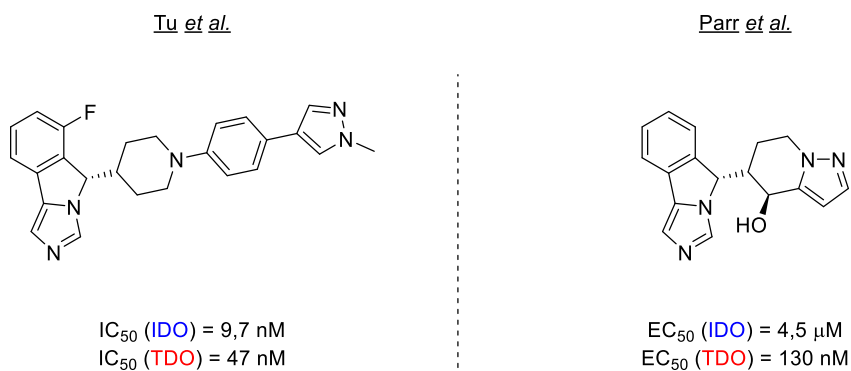
<sup>147</sup> Sono, M.; Cady, S. G. *Biochemistry* **1989**, *28* (13), 5392–5399.

<sup>148</sup> Kumar, S.; Waldo, J. P.; Jaipuri, F. A.; Marcinowicz, A.; Van Allen, C.; Adams, J.; Kesharwani, T.; Zhang, X.; Metz, R.; Oh, A. J.; Harris, S. F.; Mautino, M. R. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (14), 6705–6733.

Schéma 66. Détail du processus de conception du **Navoximod**

## B. Les composés tricycliques fusionnés : des molécules prometteuses pour la conception de ligands mixtes ou sélectifs d'IDO et/ou de TDO

La découverte du **NLG-919 (Navoximod)** a persuadé de nombreuses équipes de recherche à poursuivre l'exploitation de ce type de composés en vue de développer d'autres inhibiteurs d'IDO et/ou de TDO. Par conséquent, certaines études de relations structure-activité de dérivés du **NLG-919** ont permis la conception d'inhibiteurs mixtes<sup>149</sup> ou sélectifs<sup>94</sup> de TDO à fort potentiel (Figure 84).

Figure 84. Composés *lead* issus des études de relation structure-activité de *Tu et al.* et *Parr et al.*

En effet, *Tu et al.* ont dernièrement fait la découverte d'un inhibiteur mixte s'appuyant sur cette structure tricyclique avec des IC<sub>50</sub> inférieures à 10 et 50 nM respectivement sur IDO et TDO (IC<sub>50</sub> (IDO) = 9,7 nM et IC<sub>50</sub> (TDO) = 47 nM). De plus, l'étude menée par B. T. *Parr et al.* évoque également l'application de modifications de la chaîne latérale du noyau hétérocyclique qui les a guidés vers l'obtention d'un inhibiteur, cette fois-ci, sélectif de TDO.

<sup>149</sup> Tu, W.; Yang, F.; Xu, G.; Chi, J.; Liu, Z.; Peng, W.; Hu, B.; Zhang, L.; Wan, H.; Yu, N.; Jin, F.; Hu, Q.; Zhang, L.; He, F.; Tao, W. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, 10 (6), 949–953.

Ces informations montrent par conséquent l'intérêt prononcé de travailler sur ce type de structure au vu de la capacité de ce squelette à former des ligands sélectifs ou mixtes, selon préférence, grâce à un travail de surface.

### 1. Les imidazo[1,5-*b*]indazoles : une famille chimique à fort potentiel

Au cours de leur étude, B. T. Parr *et al.* ont effectué des modifications sur le noyau hétérocyclique imidazo[5,1-*a*]isoindole *via* une approche par calculs DFT. Ces calculs visaient à évaluer sur chaque structure le potentiel de base de Lewis de l'azote relié au fer héminique de TDO, permettant ainsi d'établir une corrélation directe avec la capacité d'inhibition de ces composés. Parmi les squelettes les plus prometteurs, ceux de l'imidazo[5,1-*a*]isoindole (**Navoximod**) et de l'imidazo[1,5-*b*]indazole se sont démarqués des autres par la prédiction de leur forte charge partielle, confirmée par leur mesure d'IC<sub>50</sub> (Figure 85).<sup>94</sup>

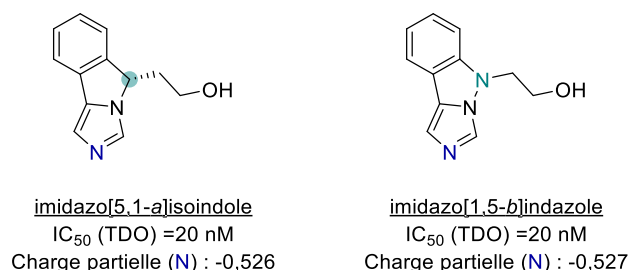


Figure 85. Squelettes des composés à fort potentiel d'inhibition sur TDO

Bien que le squelette imidazo[1,5-*b*]indazole exige un effort de synthèse plus conséquent, la présence de l'atome d'azote supplémentaire permet de s'affranchir du centre chiral. De plus, les critères apparaissant comme primordiaux dans la recherche d'inhibiteurs sélectifs ou mixtes de ces enzymes semblent dépendre principalement de la chaîne pendulaire au noyau central. Pour terminer, cette famille imidazo[1,5-*b*]indazole peu explorée, n'affichant aucun composé fluoré, indique qu'un large spectre de dérivatisation reste possible, occasionnant ainsi une force de valorisation accrue. En outre, voyant que l'imposition de faibles variations structurales permet de faire basculer le caractère sélectif d'un composé envers IDO vers un caractère mixte voire sélectif de TDO, il serait alors intéressant de faire de même sur le squelette imidazo[1,5-*b*]indazole. Par conséquent, notre équipe a souhaité s'engager dans la synthèse d'une série de dérivés de cette famille chimique avec notamment l'exploration de modifications de sa chaîne alkyle et d'en évaluer les potentiels d'inhibition.

## II. Étude du potentiel de fonctionnalisation de la série imidazo[1,5-*b*]indazole

### A. Tentatives d'oxydation du 2-(5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)éthan-1-ol

Notre souhait initial étant d'adopter une structure ressemblant à celle du **Navoximod**, il nous a paru important de conserver la fonction alcool présente en position  $\beta$  du noyau central. En effet, l'activité biologique du **Navoximod** sur IDO semble, entre autres, provenir de l'interaction émise entre cette fonction alcool et le carboxylate du noyau hème (Figure 86).<sup>150</sup>

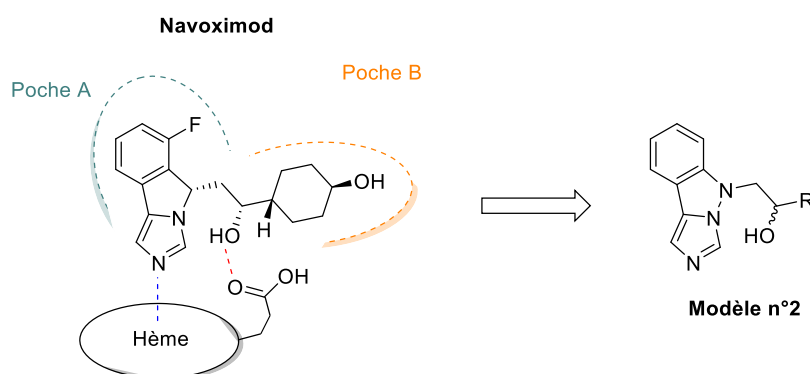


Figure 86. Modèle de Markush inspiré par la structure et les interactions du **Navoximod** avec le noyau hème

Par conséquent, nous avons eu pour idée de passer par une forme aldéhyde permettant ainsi de faire réagir ce dernier en présence de divers organomagnésiens et de produire des alcools secondaires (Schéma 67).

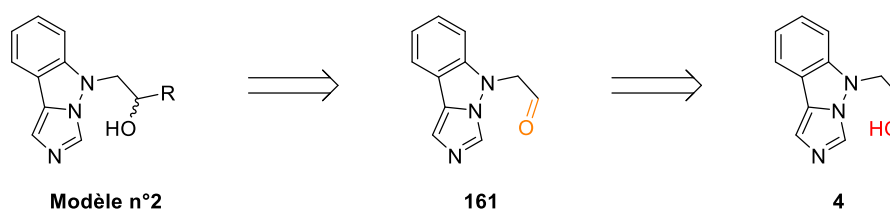
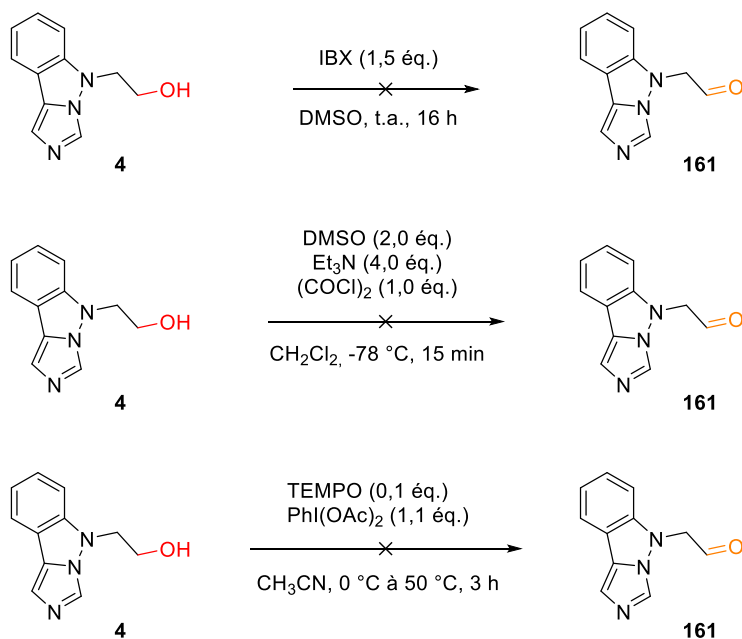


Schéma 67. Analyse rétrosynthétique pour la synthèse d'alcools secondaires à partir du 2-(5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)éthan-1-ol (**4**)

Divers essais ont ainsi été effectués faisant usage d'agents oxydants doux connus tels que le l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX), le (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy (TEMPO) ou encore le DMSO dans les conditions d'oxydation de Swern (Schéma 68).

<sup>150</sup> Peng, Y. H.; Ueng, S. H.; Tseng, C. T.; Hung, M. S.; Song, J. S.; Wu, J. S.; Liao, F. Y.; Fan, Y. S.; Wu, M. H.; Hsiao, W. C.; Hsueh, C. C.; Lin, S. Y.; Cheng, C. Y.; Tu, C. H.; Lee, L. C.; Cheng, M. F.; Shia, K. S.; Shih, C.; Wu, S. Y. *J. Med. Chem.* **2016**, 59 (1), 282–293.

Schéma 68. Tentatives d'oxydations ménagées du 2-(5H-imidazo[1,5-b]indazol-5-yl)éthan-1-ol (**4**)

Les premiers essais d'oxydation ont uniquement été la source de multiples sous-produits, rendant impossible l'interprétation des résultats de ces expériences. L'application des conditions faisant appel au TEMPO en quantité substœchiométrique, accompagné du diacétate d'iodobenzène, nous a permis d'observer la conversion totale du réactif de départ en un seul et unique produit. Cependant, il fut impossible d'isoler ce dernier à l'issue de l'étape de purification. Les diverses tentatives de cette oxydation ménagée n'ont donc finalement pas trouvé d'issue fructueuse, nous incitant à nous tourner vers d'autres modifications structurales.

#### B. Analyse des intermédiaires réactionnels du 2-(5H-imidazo[1,5-b]indazol-5-yl)éthan-1-ol

Au cours de la synthèse du 2-(5H-imidazo[1,5-b]indazol-5-yl)éthan-1-ol (**4**, cf. Chapitre 1), les intermédiaires réactionnels isolés ont pu être évalués biologiquement et ont fait l'œuvre d'une agréable surprise (Schéma 69).

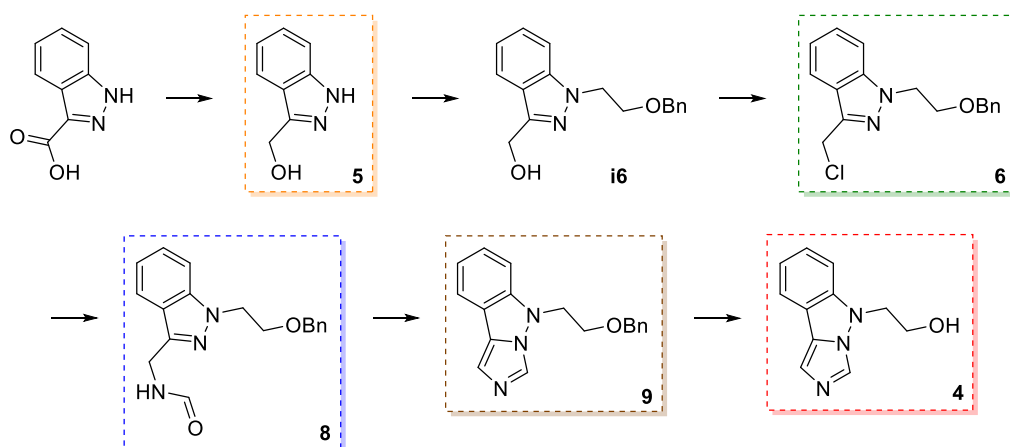


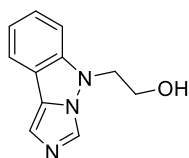
Schéma 69. Voie de synthèse du 2-(5H-imidazo[1,5-b]indazol-5-yl)éthan-1-ol et identification des intermédiaires évalués

Ce travail nous a donc permis de mesurer les pourcentages d'inhibition de quatre composés qui sont l'alcool de départ (**5**), le produit chloré *N*-alkylé (**6**), le formamide (**8**), et le produit cyclisé (**9**). Ces molécules ont fait preuve de résultats biologiques notables, montrant pour la plupart une sélectivité envers TDO, à l'exception du dernier intermédiaire présentant, pour sa part, un caractère mixte. Bien que les trois premières espèces procurent des arguments pouvant faire d'elles l'objet d'une étude d'optimisation, ces dernières contiennent un motif indazole déjà très exploré dans la littérature sur IDO et TDO.<sup>151,152,153</sup> En revanche, le dernier intermédiaire fait preuve d'atouts considérables pour une exploration future avec ses 50% d'inhibition pour IDO et 86% pour TDO (Figure 87).

<sup>151</sup> Qian, S.; He, T.; Wang, W.; He, Y.; Zhang, M.; Yang, L.; Li, G.; Wang, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24 (23), 6194–6205.

<sup>152</sup> Yang, L.; Chen, Y.; He, J.; Njoya, E. M.; Chen, J.; Liu, S.; Xie, C.; Huang, W.; Wang, F.; Wang, Z.; Li, Y.; Qian, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27 (6), 1087–1098.

<sup>153</sup> Huo, C.; Luo, Z.; Ning, X.; Kang, X.; Yan, Q.; Guo, Y.; Li, G.; Wang, Z.; Li, Y.; Qian, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, 241 (114625), 1–14.

**4**

IDO (500 nM) = 23%

TDO (500 nM) = 64%

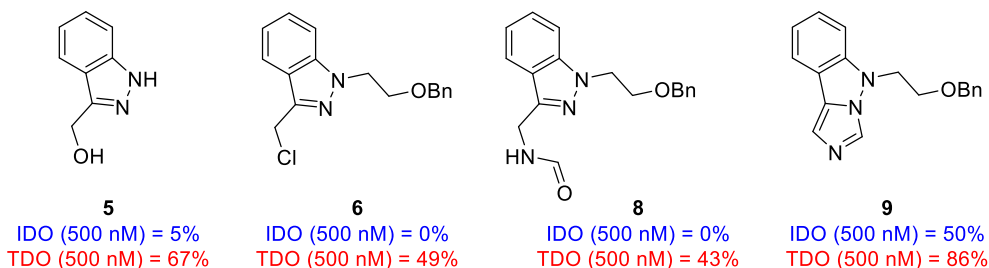


Figure 87. Analyses biologiques des quatre intermédiaires isolés de la synthèse du 2-(5H-imidazo[1,5-b]indazol-5-yl)éthan-1-ol

Ce composé se présente comme notre premier inhibiteur potentiellement mixte des enzymes étudiées et apparaît ainsi comme un très bon élément de référence pour la synthèse de nouveaux dérivés. En effet, son caractère mixte nous permet d'envisager la découverte de ligands du même type ainsi que celle de ligands sélectifs de TDO par le biais de modifications structurales fines. En vue de la poursuite de notre étude, les taux d'inhibition du composé **9** ont été éclaircis par mesure d'IC<sub>50</sub> sur IDO et TDO délivrant les valeurs respectives de 600 nM et 100 nM (Figure 88).

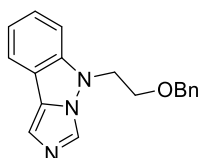
**9**IC<sub>50</sub> (IDO) = 600 nMIC<sub>50</sub> (TDO) = 100 nM

Figure 88. Mesures d'IC<sub>50</sub> sur IDO et TDO pour le nouveau composé de référence **9**

Ces mesures ont pu mettre en lumière la présence d'un composé actif sur l'Indoleamine 2,3-dioxygénase et la Tryptophane 2,3-dioxygénase, permettant d'envisager avec assurance le futur développement de ligands fluorés de types imidazo[1,5-b]indazoles.

Avant de synthétiser des dérivés du *hit* **9**, nous avons préféré nous concentrer dans un premier temps sur la voie de synthèse de ce dernier, intermédiaire clé de notre diversification structurale à venir.

### III. Optimisation de la voie de synthèse des imidazo[1,5-*b*]indazoles

Pour rappel, la voie de synthèse développée précédemment a permis d'obtenir le composé **9** en six étapes avec un rendement global de 19%. Cependant, le caractère chronophage de cette séquence ainsi que les rendements modérés des étapes d'alkylation et de chloration ne permettent guère la conception d'analogues de façon productive. Nous avons donc pris la décision de rectifier cette suite réactionnelle en débutant par la production d'une plateforme modulable, sur laquelle l'introduction de chaînes alkyles sera rendue possible en aval.

#### A. Synthèse du motif imidazo[1,5-*b*]indazole non fonctionnalisé

Cette stratégie de développement d'une plateforme modulable se définit ainsi par la synthèse du noyau tricyclique **163** exempt de tous substituants. Nous avons par conséquent repris la première partie de synthèse de la séquence originelle en vue d'une révision du nombre d'étapes servant à construire le motif hétérocyclique imidazo[1,5-*b*]indazole.

Bien que l'application de la réaction de Leuckart-Wallach ait fonctionné sur l'*1H*-indazole-3-carboxaldéhyde et nous permette de nous délester des étapes de réduction et de chloration, nous nous sommes malheureusement trouvés dans une impasse lors de l'étape cyclisante (Schéma 70).<sup>154</sup> En effet, la forme *N-H* libre de l'indazole semble entièrement annihiler la réactivité du formamide, interdisant la formation du noyau **163**.

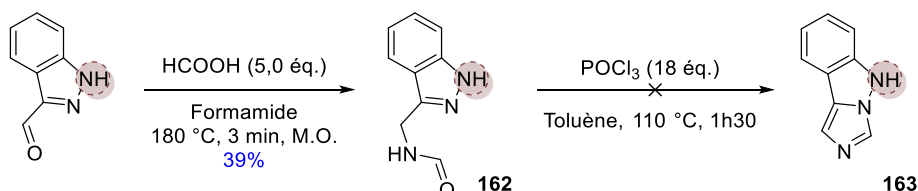


Schéma 70. Voie de synthèse de l'imidazo[1,5-*b*]indazole non fonctionnalisé

L'obtention du motif hétérocyclique sans substituant ne pouvant se faire, nous n'avions plus d'autre choix que celui de nous recentrer sur la voie de synthèse initiale.

#### B. Optimisation de la séquence réactionnelle initiale

Bien que selon cette séquence réactionnelle l'intégration du bras espaceur doive s'effectuer en début de synthèse, nous avons tout de même essayé d'améliorer le rendement global de cette dernière. Dans un premier temps, la synthèse du produit de référence **9** a donc été effectuée par application de la réaction d'amination directe présentée précédemment (Schéma 71).

<sup>154</sup> Neochoritis, C. G.; Stotani, S.; Mishra, B.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2015**, 17 (8), 2002–2005.

La séquence a donc été initiée par l'étape de *N*-alkylation sur l'*1H*-indazole-3-carboxaldéhyde permettant d'introduire la chaîne éthoxyméthylbenzène avec un rendement de 78%. L'application dans un second temps des conditions expérimentales de la réaction de Leuckart-Wallach a été source de résultats positifs, permettant d'aborder avec sérénité les dernières étapes de synthèse menant à l'alcool **4**, précurseur des dérivés *O*-alkylés futurs.

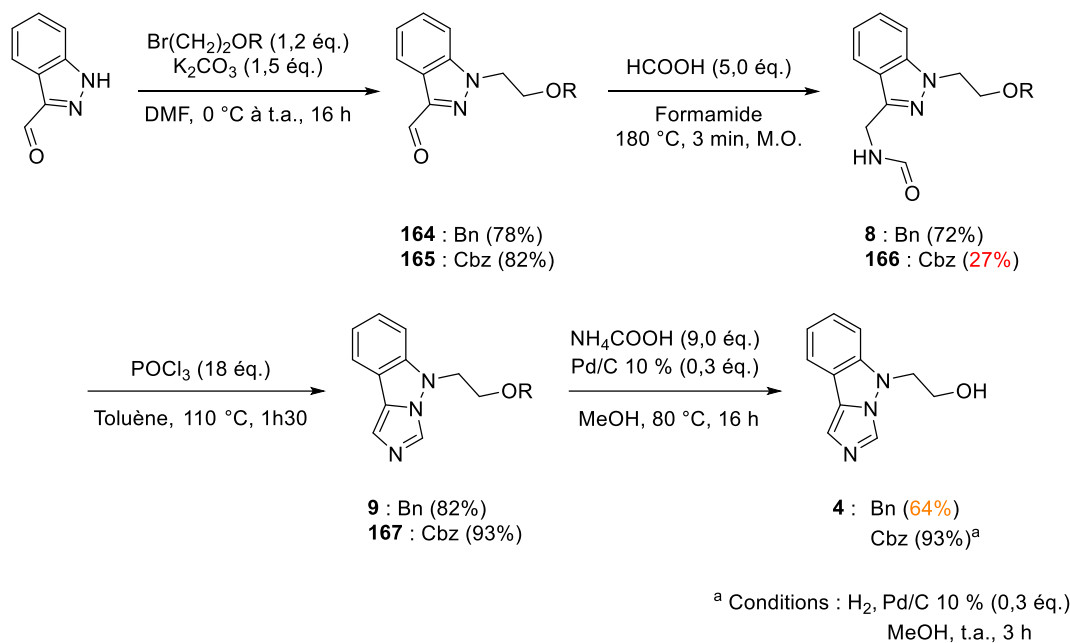


Schéma 71. Voie de synthèse du 2-(5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)éthan-1-ol (**4**) au moyen de divers groupements protecteurs

Voyant que l'étape d'hydrogénolyse a fait état de rendements modérés, un test parallèle a été effectué utilisant le groupement carboxybenzyle (*O*-Cbz), groupement protecteur réputé pour son élimination rapide en présence d'hydrogène. Il est possible de noter que la majorité des étapes de cette voie de synthèse s'effectue avec des rendements supérieurs à ceux de la voie *O*-benzyle (*O*-Bn). Cependant, la réactivité moindre de l'étape d'amination fait chuter le rendement global de la séquence à 19%, soit un rendement inférieur de 10% par rapport à son analogue.

La synthèse de l'alcool primaire au moyen du groupement Cbz a par ailleurs nécessité la préparation en amont de la chaîne alkyle à l'aide du bromoéthanol et du chloroformiate de benzyle. Cette étape a ainsi permis d'obtenir le produit **168** avec un rendement s'élevant à 88% (Schéma 72).

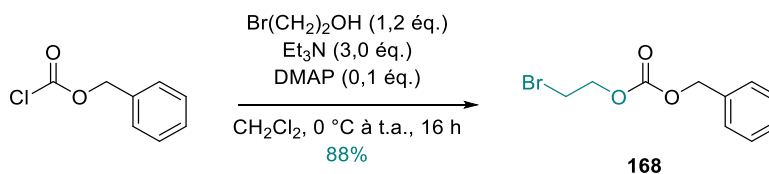
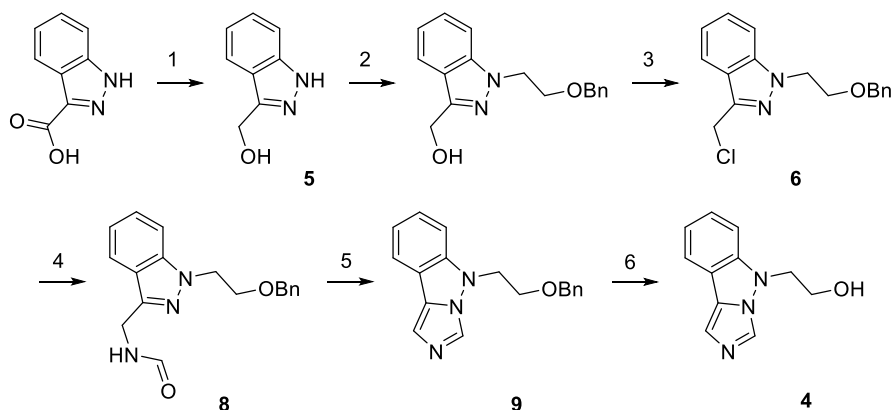


Schéma 72. Préparation de la chaîne latérale carboxybenzylée

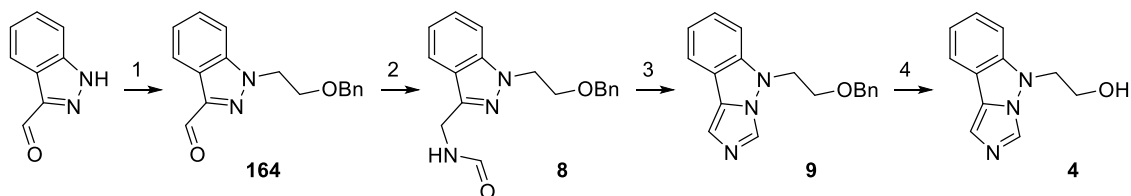
Pour conclure, seules les séquences réactionnelles faisant usage d'un motif *N*-alkylé se sont montrées réalisables pour la synthèse de dérivés du 5-(2-(benzyloxy)éthyl)-5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazole (**9**). Néanmoins, cette suite réactionnelle a pu être améliorée, se limitant au nombre de quatre étapes au lieu de six grâce à l'application des conditions de Leuckart-Wallach. Enfin, le motif benzyle faisant office du meilleur groupement protecteur, ce dernier nous a permis de faire évoluer le rendement global de la synthèse de **19** à 29% (Schéma 73).

- Séquence réactionnelle initiale



Rendement global = 19%

- Séquence réactionnelle optimisée



Rendement global = 29%

Schéma 73. Résumé de l'optimisation de la séquence réactionnelle du 2-(5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)éthanol (**4**) par rapport à sa séquence initiale

Une fois en mains, la séquence réactionnelle optimisée du 2-(5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)éthanol (**4**) nous a permis de nous engager dans l'étude de relations structure-activité des dérivés de ce dernier.

## IV. Étude des relations structure-activité sur les imidazo[1,5-*b*]indazoles

Afin d'avancer dans la découverte d'un ligand exprimant une forte affinité avec les enzymes IDO et/ou TDO ( $IC_{50} < 1$  nM), nous avons étudié les différentes modulations pouvant être appliquées aux squelettes des composés **9** et **4**. Ces modulations incluent l'emploi de divers dérivés benzylés, l'apport de variations sur le bras espaceur telles que sa longueur et la nature de l'hétéroatome présent, et pour finir, l'insertion d'un atome de fluor. Elles seront ainsi principalement sources d'informations sur les motifs tolérés au sein de la poche B des enzymes : poche dans laquelle la chaîne auxiliaire semble s'insérer.

### A. Synthèse de dérivés *O*-benzylés

#### 1. Préparation de composés *O*-benzylés *para*-substitués

Premièrement, nous avons souhaité appliquer différents équivalents aromatiques visant à étudier l'influence des substituants du motif benzyle sur l'affinité de nos molécules. Nous avons par conséquent eu pour idée d'incorporer des substituants en position *para* de ce dernier. Ainsi, la synthèse de dérivés avec des groupements méthyle, méthoxy, cyano ou encore sulfoxyde a été mise en œuvre.

La synthèse des produits a été effectuée par l'addition progressive de NaH dans une solution de DMF à basse température contenant l'alcool primaire **4**, suivie de l'ajout des dérivés halogénés correspondants. Après quelques heures, les différents composés souhaités ont alors pu être obtenus avec des rendements variables se trouvant entre 36 et 88%. Il est à noter que les groupements électrodonneurs favorisent la *O*-alkylation, tandis que l'effet inverse semble se produire en présence des groupements électroattracteurs (Figure 89).

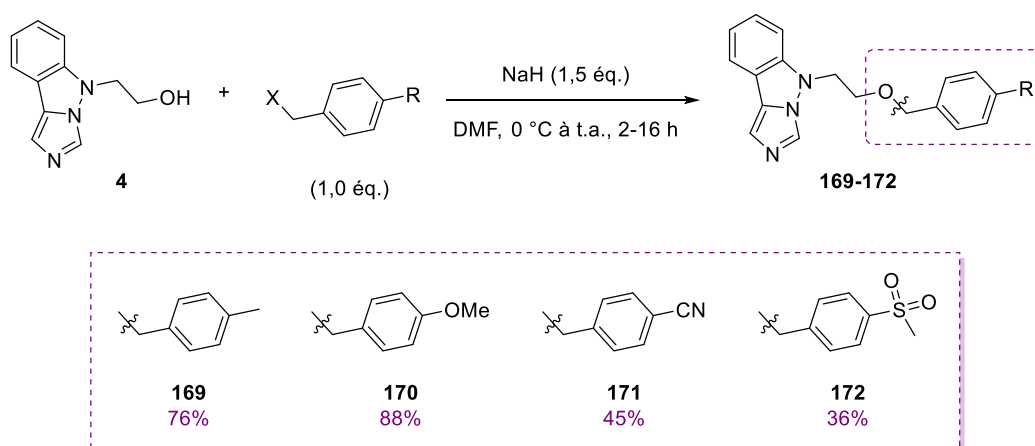


Figure 89. Voie de synthèse des dérivés benzyliques sur le composé **4**

Ces mêmes conditions seront appliquées aux autres dérivés *O*-benzyles envisagés dans la suite de cette étude.

## 2. Synthèse d'un dérivé hétérocyclique

Nous avons également souhaité savoir si la présence d'un hétérocycle pouvait émettre un impact sur l'activité du composé. C'est dans cette démarche que la synthèse de l'analogue pyridine en position 4 a été sélectionnée. L'application des conditions de substitution nucléophile établies plus haut a ainsi permis de former ce dérivé pyridinique **173** avec un rendement de 48% (Schéma 74).

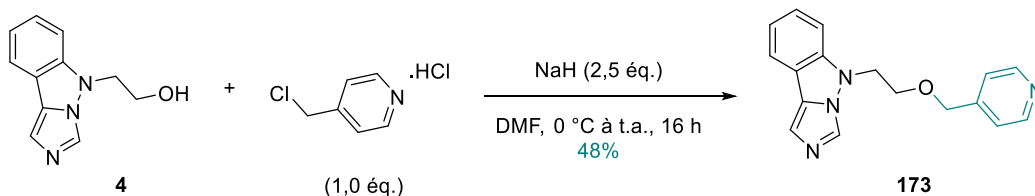


Schéma 74. Synthèse d'un bioisostère hétérocyclique du 5-(2-(benzyloxy)éthyl)-5H-imidazo[1,5-b]indazole (**9**)

L'obtention de ce composé hétérocyclique lui permettra d'être évalué avec ses analogues à l'issue de la présentation des différentes synthèses.

## 3. Synthèse d'un dérivé O-aryle

L'importance des protons en position benzylique du composé de référence **9** a voulu être évaluée par l'insertion d'un phényle. Par conséquent, un couplage de type Ullmann a été appliqué entre l'iodobenzène et l'alcool **4**, assisté par un catalyseur au cuivre et la 1,10-phénantroline comme ligand.<sup>155</sup> Ces conditions ont ainsi permis d'obtenir le produit O-arylé **174** avec un rendement de 36% après 48 heures de chauffage (Schéma 75).

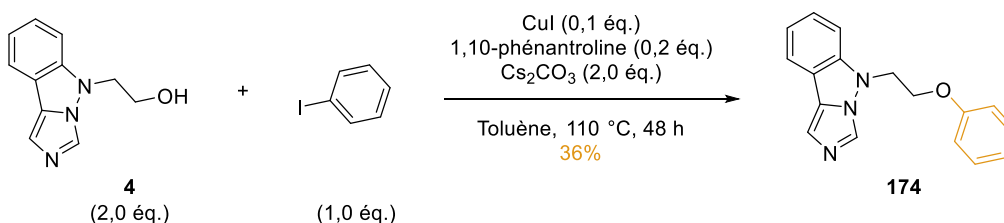


Schéma 75. Synthèse du dérivé benzénique du composé référence **9**

## B. Modulation du bras espaceur greffé sur le motif imidazo[1,5-b]indazole

Les modifications suivantes auxquelles nous avons songé s'articulent autour du bras espaceur éther présent au sein de la chaîne latérale existante, dont la longueur et la nature peuvent être étudiées (Figure 90).

<sup>155</sup> Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4 (6), 973–976.

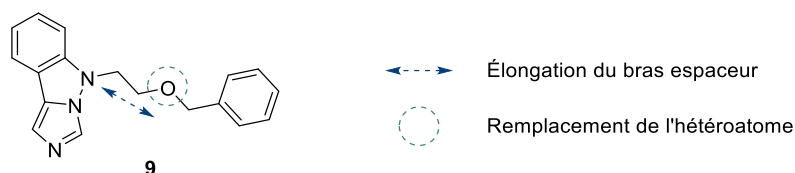


Figure 90. Représentation des transformations apportées au bras espaceur

Ces différentes modulations seront par conséquent présentées dans les sous-parties apposées ci-contre en vue d'effectuer nos tests biologiques.

### 1. Modulation de la longueur de chaîne alkyle

La première modulation effectuée sur le bras espaceur a donc été une élongation de ce dernier, remplaçant la chaîne éthoxy par une chaîne propyloxy. La synthèse de cet éther requiert par conséquent un retour à la case départ de la séquence réactionnelle (Schéma 76). Nous sommes donc partis du 1*H*-indazole-3-carboxaldéhyde, mis en solution en présence de la chaîne ((3-bromopropoxy)méthyl)benzène et d'une base. Cette étape a ainsi permis de produire le composé *N*-alkylé **175** avec un rendement de 65%. L'amination réductrice suivie l'étape de cyclisation ont donné lieu à des rendements respectifs de 30 et 76%, formant *in fine* le dérivé à chaîne propyle **177** avec un rendement global de 15% contre 29% pour la chaîne éthyle.

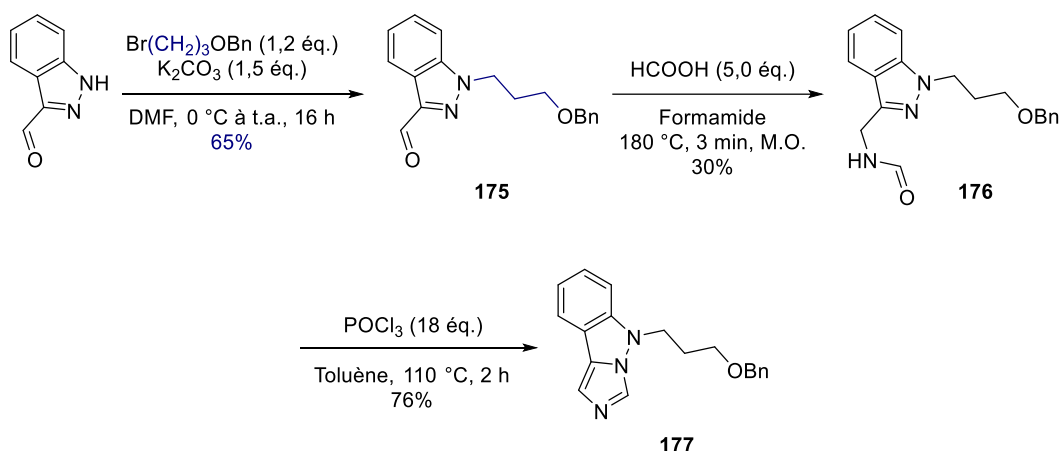
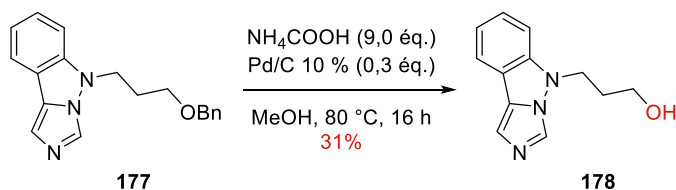


Schéma 76. Synthèse de l'analogue propylique du composé de référence 9

Nous avons également souhaité étudier le potentiel d'inhibition de son analogue hydrogéné par comparaison avec l'alcool primaire **4** et avons par conséquent entrepris sa déprotection (Schéma 77).

Schéma 77. Hydrogénation du dérivé propylique O-benzylé **177**

La chaîne propanol a ainsi été obtenue avec un rendement de 31% (versus 64% pour la chaîne éthanol) en plaçant le réactif **177** sous une atmosphère d'hydrogène généré *in situ* grâce au formiate d'ammonium en présence de palladium sur charbon.

## 2. Dénaturation de l'hétéroatome

Enfin, pour clôturer cette série de modulations structurales, nous avons fait le choix d'étudier l'impact que pourrait avoir l'échange de l'atome d'oxygène par un azote. Cet échange nous donne la possibilité d'instaurer des liaisons hydrogène supplémentaires et d'en étudier les conséquences interactionnelles entre le ligand et sa cible. Cette procédure requiert la formation d'un intermédiaire azoture qui sera par la suite réduit en amine puis alkylé (Schéma 78).

La synthèse de cette analogue aminé nous demande également de prendre pour point de départ l'alcool **4**, cette fois-ci engagé dans une réaction de Mitsunobu modifiée pour générer l'azoture **180** *via* l'utilisation de DPPA.<sup>156</sup> Lors de cette réaction, il a été observé que l'espèce phosphate intermédiaire, isolée et identifiée par analyse <sup>1</sup>H RMN (Figure 91), détient une stabilité remarquable à température ambiante et freine l'obtention de l'azoture. En conséquence le milieu fut chauffé, cependant la conversion de l'intermédiaire réactionnel refusant d'avoir lieu dans son intégralité, un excès d'azoture de sodium a été ajouté, laissant apparaître le produit attendu avec un rendement de 52%.

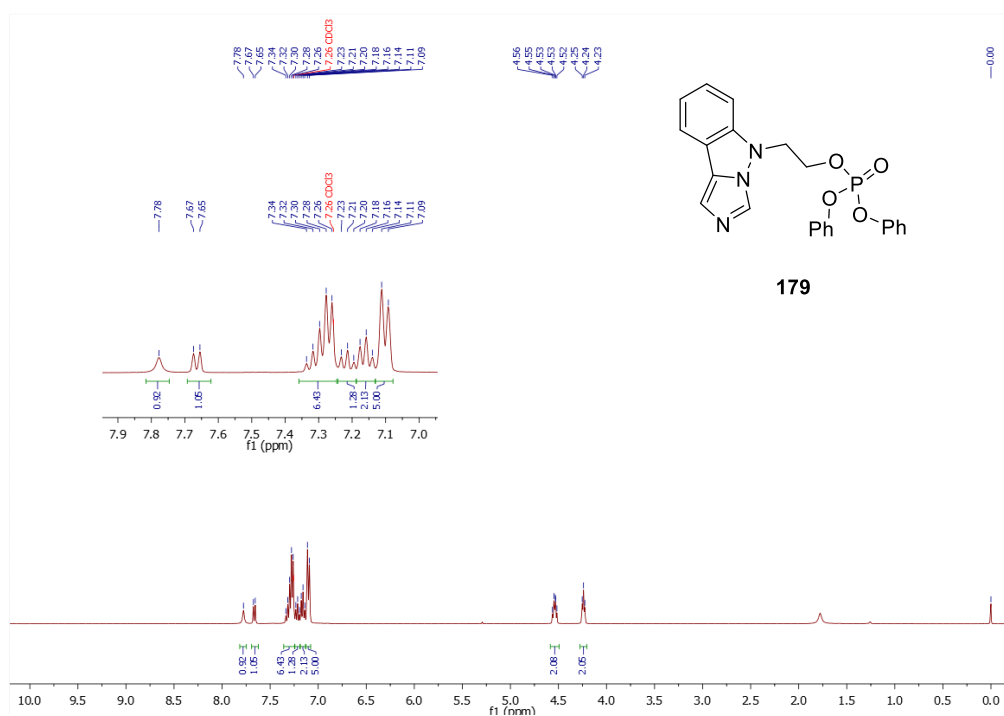


Figure 91. Spectre <sup>1</sup>H RMN de l'intermédiaire phosphaté **179** de la réaction de Mitsunobu

<sup>156</sup> Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. J.. *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (22), 5886–5888.

La seconde étape consiste à réaliser une réaction de Staudinger, générant l'amine primaire **181** avec un excellent rendement de 79%. Ce composé **181**, analogue aminé direct de la forme hydroxyle du *hit* mixte identifié (**4**), a également été évalué sur les deux enzymes cibles.

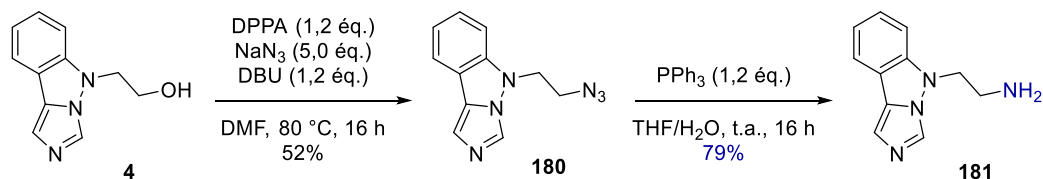


Schéma 78. Synthèse de l'amine primaire : analogue direct du composé **4**

La synthèse de l'amine secondaire **182** s'achève donc avec une dernière étape d'alkylation de l'amine libre **181** par le biais d'une amination réductrice (Schéma 79). Cette réaction se déroule par ajout d'un équivalent strict de benzaldéhyde en présence d'acide acétique en quantités catalytiques menant à l'apparition de l'imine intermédiaire. Cette dernière est ensuite réduite par ajout de deux équivalents de cyanoborohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) pour obtenir le composé **182** avec cependant un rendement modéré de 22%.

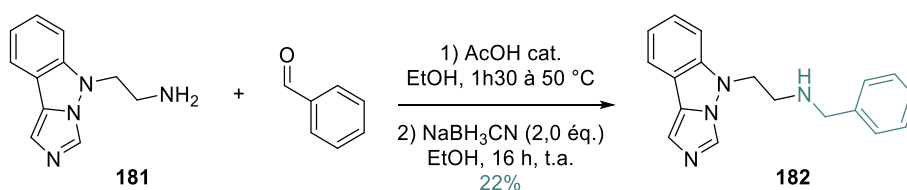


Schéma 79. Étape d'alkylation de l'amine primaire **181**

### C. Synthèse d'imidazo[1,5-*b*]indazoles fluorés

Notre souhait étant de produire à terme des radioligands marqués au  $^{18}\text{F}$  de TDO, nous avons souhaité évaluer quelle serait la position du fluor qui permettrait d'arborer la meilleure affinité avec TDO. Les différents emplacements envisageables pour cet atome de fluor sont ainsi positionnés sur le motif benzylique et sur le fragment indazole du noyau imidazo[1,5-*b*]indazole (Figure 92).

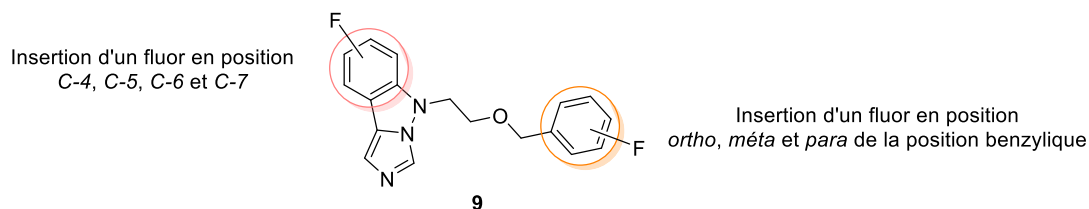


Figure 92. Zones de fluoruration possibles sur le composé de référence **9**

## 1. Synthèse de dérivés *O*-benzyles fluorés

Les formes *ortho*-, *mé*ta-, et *para*-fluorées ont été obtenues par réaction de l'alcool primaire de départ avec chaque benzyle fluoré aux différentes positions (Schéma 80). Ces réactions ont fait l'œuvre des meilleurs résultats de substitution nucléophile, fournissant des rendements de 90% pour le produit *para*-fluoré (**185**) et 85% pour ses deux isomères de position (**183** et **184**).

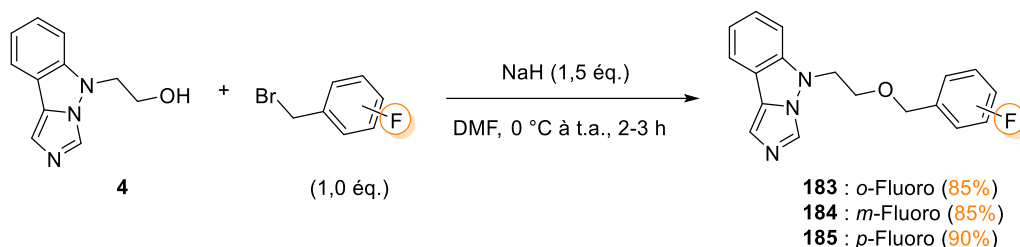


Schéma 80. Voie de synthèse des régioisomères *O*-benzyle fluorés

## 2. Fluoration du motif imidazo[1,5-*b*]indazole

L'insertion du fluor a également été réalisé sur le fragment indazole du motif central donnant son nom à la série chimique étudiée. Nous avons par conséquent effectué la synthèse de chacun de ces régioisomères qui nécessite en amont la préparation des 1*H*-indazole-3-carboxaldéhydes fluorés en position *C*-4, *C*-5, *C*-6 ou *C*-7. Nous nous sommes appuyés sur les travaux effectués par A. Chevalier *et al.* décrivant l'introduction du motif carboxaldéhyde en position *C*-3 des indazoles *via* une réaction de nitrosation d'indoles en présence de DMF (Schéma 81).<sup>157</sup> Ces conditions nous ont ainsi donné accès aux dérivés fluorés carboxylés, avec des rendements variant entre 43 et 50% à partir de leur équivalent indolique.

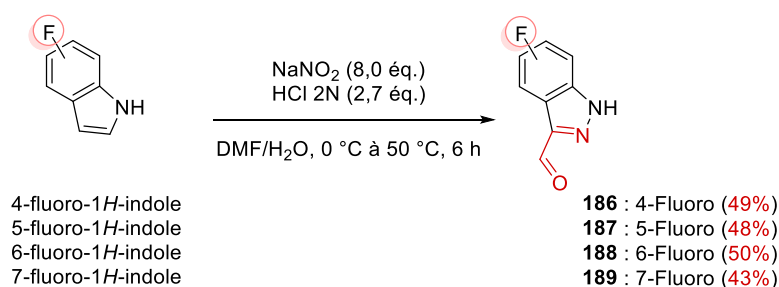
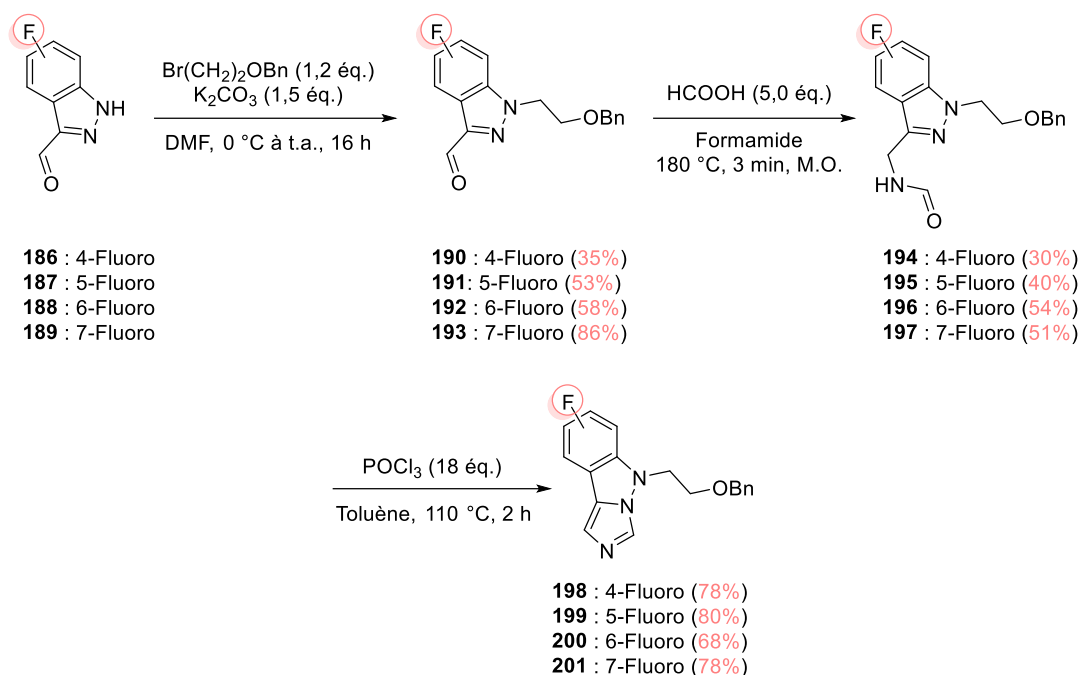


Schéma 81. Préparation des différents fluoro-1*H*-indazole-3-carboxaldéhydes par nitrosation

L'obtention de ces quatre précurseurs nous a donc permis d'effectuer nos essais de *N*-alkylation sur l'indazole, et ce, avec des rendements acceptables compris entre 43 et 50% (Schéma 82). Les étapes suivantes de la séquence réactionnelle ont laissé place à la formation des différents régioisomères fluorés, pouvant dès à présent faire l'objet des évaluations biologiques attendues.

<sup>157</sup> Chevalier, A.; Ouahrouch, A.; Arnaud, A.; Gallavardin, T.; Franck, X. *RSC Adv.* **2018**, 8 (24), 13121–13128.

Schéma 82. Synthèse des régioisomères fluorés du fragment indazole du composé de référence *O*-benzylé

Cette quinzaine de produits obtenue grâce à l'application de nos conditions réactionnelles reflète un éventail des modulations applicables au *hit* 9. En outre, les composés isolés nous permettront d'élargir nos connaissances au sujet des fragments tolérés par les poches A et B de nos enzymes de choix (IDO et TDO).

#### D. Évaluation des espèces bioactives

L'étude de la série analogue du benzyle montre dans l'ensemble des résultats divisés (Figure 93). Il est possible de constater que l'ajout d'un méthyle en position *para* (**169**) ou le remplacement du motif benzylique par un groupement phényle (**174**) ne modulent que faiblement l'activité du composé par rapport au *hit* *O*-benzyle 9. La présence d'un substituant méthoxy en position *para* (**170**) permet, quant à elle, d'améliorer de 10% le potentiel d'inhibition du composé vis-à-vis de TDO tout en n'impactant que très peu celui d'IDO. En revanche, l'addition d'un substituant cyano (**171**) semble être bénéfique car elle permet d'accroître significativement sa fonction inhibitrice de TDO et d'abaisser celle concernant IDO. En conséquence, l'ajout de ce groupement électroattracteur permet d'améliorer simultanément l'affinité et la sélectivité du ligand envers TDO. Il en est de même pour le groupement sulfonyle (**172**) qui reste cependant légèrement moins efficace que son analogue **171**. Pour terminer, l'insertion d'un hétéroatome au sein du cycle benzénique (**173**) provoque une perte d'activité quasi totale envers la paire d'enzymes. Il serait donc intéressant d'évaluer par la suite le dérivé thiophène afin d'en savoir plus sur l'usage de dérivés enrichis en électrons.

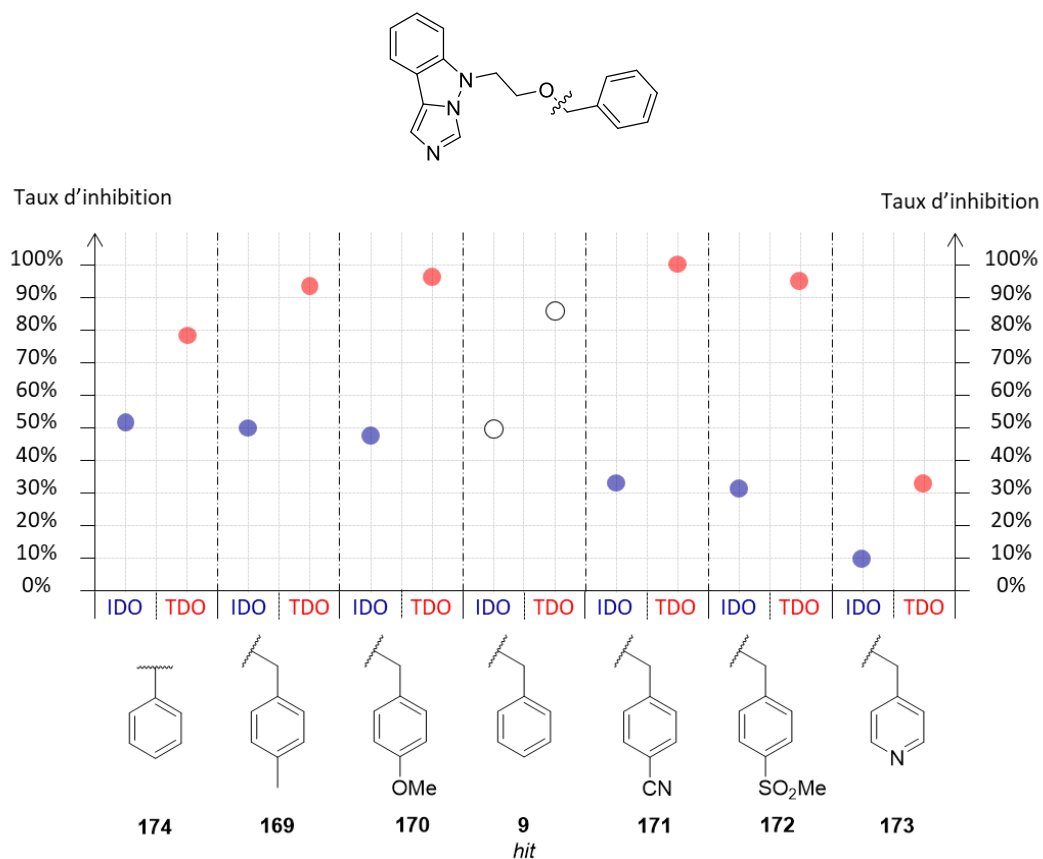


Figure 93. Résultats des évaluations biologiques des dérivés benzyliques, benzéniques et hétérocycliques du *hit* à 500 nM sur IDO et TDO

L'analyse des produits fluorés nous permet ici d'obtenir des informations au sujet de la position du fluor la plus propice au maintien d'une bonne activité sur la ou les enzyme(s).

Concernant la fluoration du motif benzylique, il est intéressant de remarquer que le déplacement progressif de l'halogène de la position *ortho* (**183**) vers la position *para* (**185**) entraîne une perte progressive de sélectivité des composés.

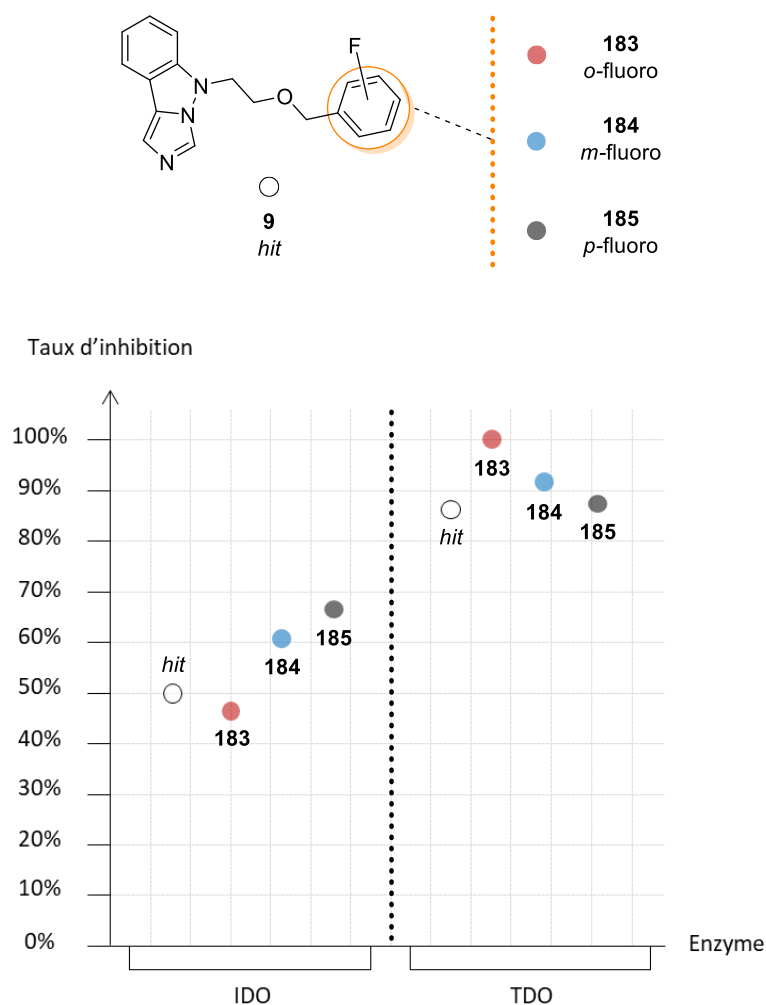


Figure 94. Résultats des évaluations biologiques des régioisomères fluorés du motif benzyle du *hit* à 500 nM sur IDO et TDO

Les résultats biologiques des dérivés fluoroindazoles montrent, pour leur part, que la majorité des composés conservent une affinité plus forte envers TDO à l'exception du composé **201** présentant le fragment indazole C-7 fluoré (Figure 95). Cet emplacement du fluor semble compromettre fortement l'activité du composé et provoque une chute drastique de son taux d'inhibition de TDO. Concernant les fragments C-4 et C-5 fluorés des composés **198** et **199**, ces derniers arborent des activités moins fortes que celles du *hit* de départ, mais font tout de même preuve d'une sélectivité envers TDO (86 et 81% contre 41 et 36% sur IDO respectivement). Par ailleurs, le composé fluoré en position C-6 de l'indazole (**200**) allie, quant à lui, à la fois une forte affinité et sélectivité envers TDO (100% contre 41% sur IDO).

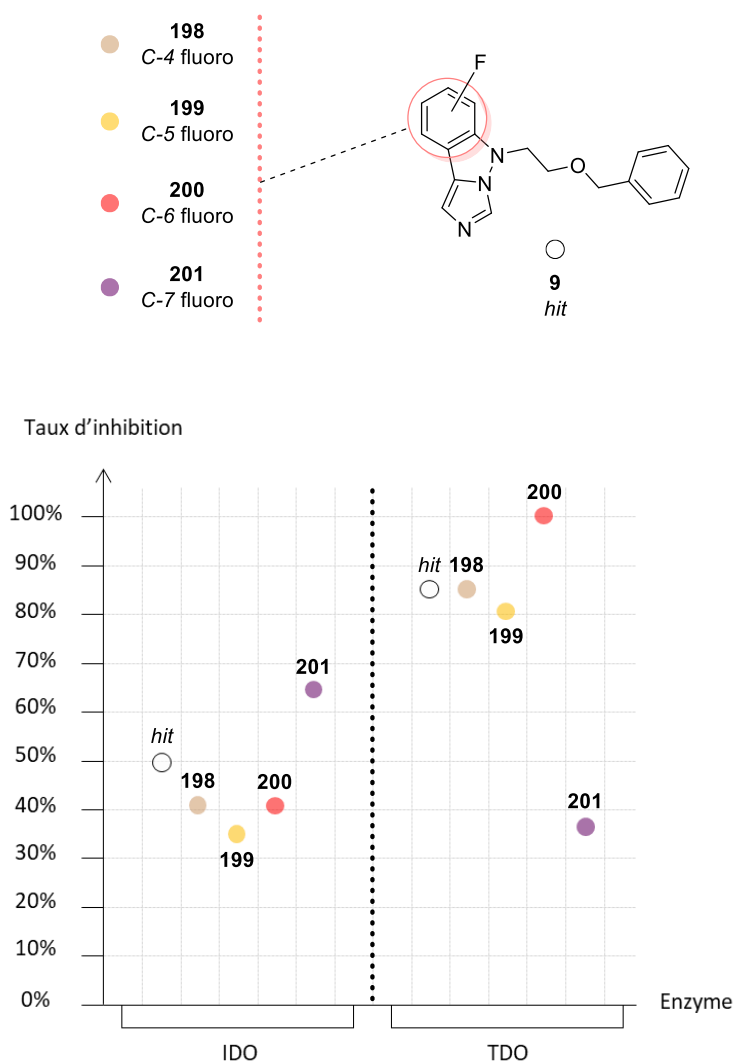


Figure 95. Résultats des évaluations biologiques des dérivés fluorés sur la partie indazole du hit à 500 nM sur IDO et TDO

Pour conclure, les meilleurs emplacements du fluor menant à un ligand sélectif de TDO sont ceux du *o*-fluorobenzyle (**183**) et du 6-fluoroindazole (**200**) avec 100% d'inhibition de TDO à 500 nM, contre 46 et 41% d'inhibition sur IDO (Figure 96). Toutefois, tous composés montrant un taux d'inhibition sur l'une des deux enzymes au-delà du seuil des 80% peut être considéré comme sélectif de cette dernière à concentration moindre. Par conséquent, la di-substitution éventuelle du motif indazole dans un contexte de recherche de « croissance » de la molécule pourrait être rendue possible grâce aux valeurs d'inhibition satisfaisantes obtenues pour plusieurs positions du fluor. Par ailleurs, nous avons également eu la chance de découvrir un ligand mixte fluoré, à savoir le composé **185** fluoré en position *para* du benzyle.

Dans l'ensemble, il est à noter que les motifs indazoles fluorés forment préférentiellement des inhibiteurs sélectifs de TDO tandis que l'insertion d'un fluor sur les motifs *O*-benzyles a plutôt tendance à générer des inhibiteurs mixtes.

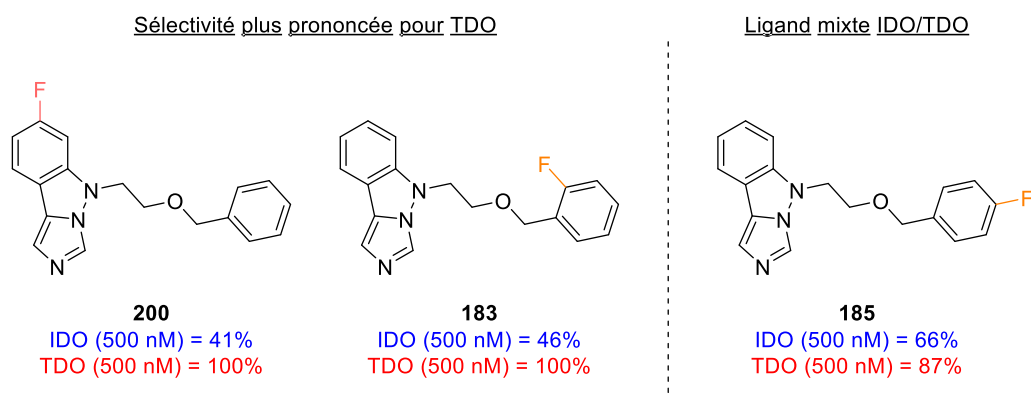


Figure 96. Structures fluorées et valeurs d'inhibition des molécules présentant la plus forte sélectivité envers TDO

Lors de l'étude biologique des dérivés propyles du bras espaceur, il apparaît clairement que le rallongement de la chaîne alkyle par ajout d'un atome de carbone accroît le taux d'inhibition du composé, à la fois sur IDO et sur TDO, et permet d'obtenir un puissant ligand mixte (Figure 97). Il est également à noter que, similairement aux mesures obtenues entre les fonctions éther (**9**) et alcool (**4**) du *hit*, les valeurs d'inhibition générées pour les ligands propyles sont plus fortes concernant la forme *O*-benzyle (**177**) que celles du produit hydrogénéolysé (**178**). Enfin, ces résultats permettent d'esquisser une structure à l'origine de ligands mixtes à fort potentiel sur ces enzymes.

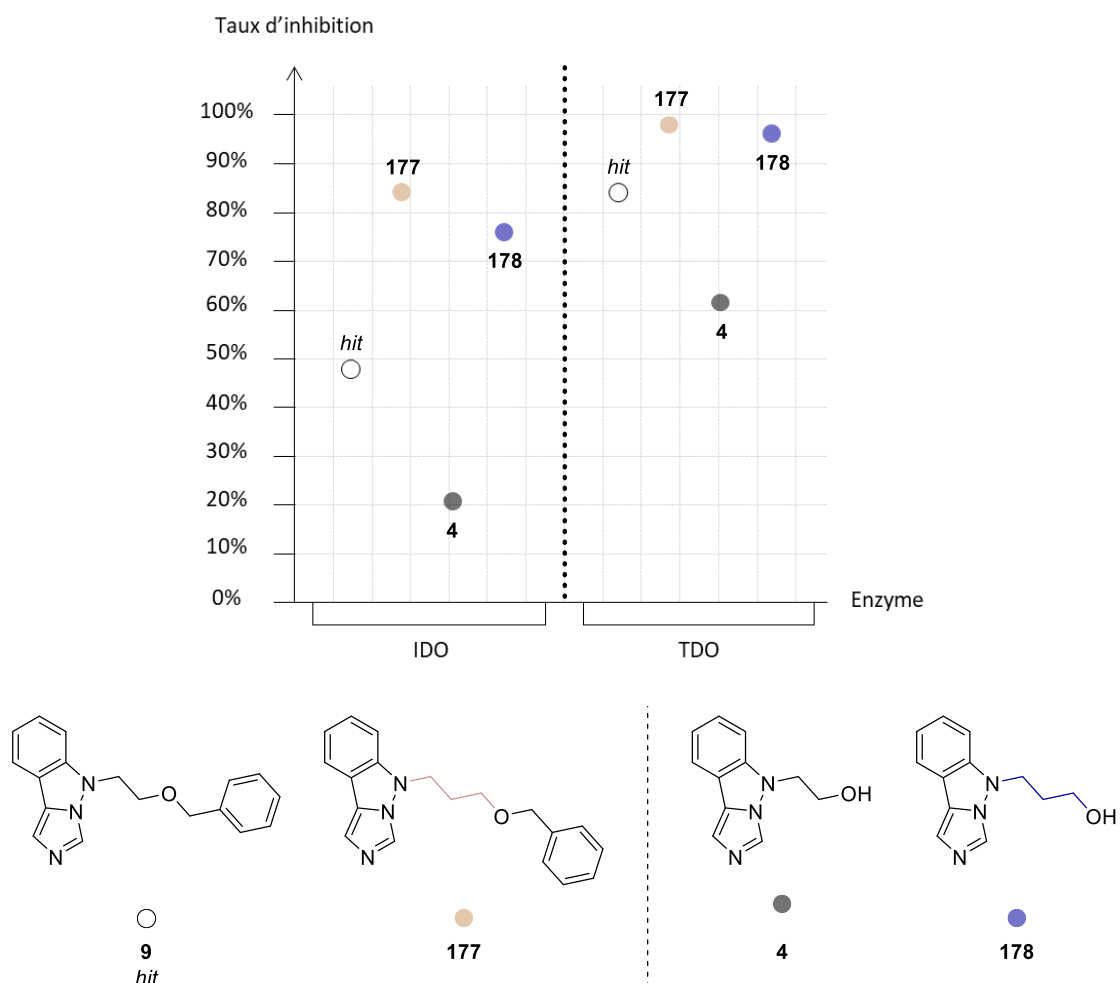


Figure 97. Résultats de l'étude biologique des dérivés propyles du bras espaceur du *hit* à 500 nM sur IDO et TDO

La synthèse d'amines équivalentes au *hit* (**9** vs **182**) et à sa forme alcool (**4** vs **181**) ont permis de générer des inhibiteurs fortement sélectifs de TDO (Figure 98). À l'inverse du *hit*, lorsque l'atome d'oxygène est remplacé par un azote, le composé aminé libre exprime des taux d'inhibition plus prononcés que son analogue benzylé. Toutefois, ces amines primaires et secondaires semblent être l'option à privilégier dans le cadre d'une recherche de ligands sélectifs de TDO.

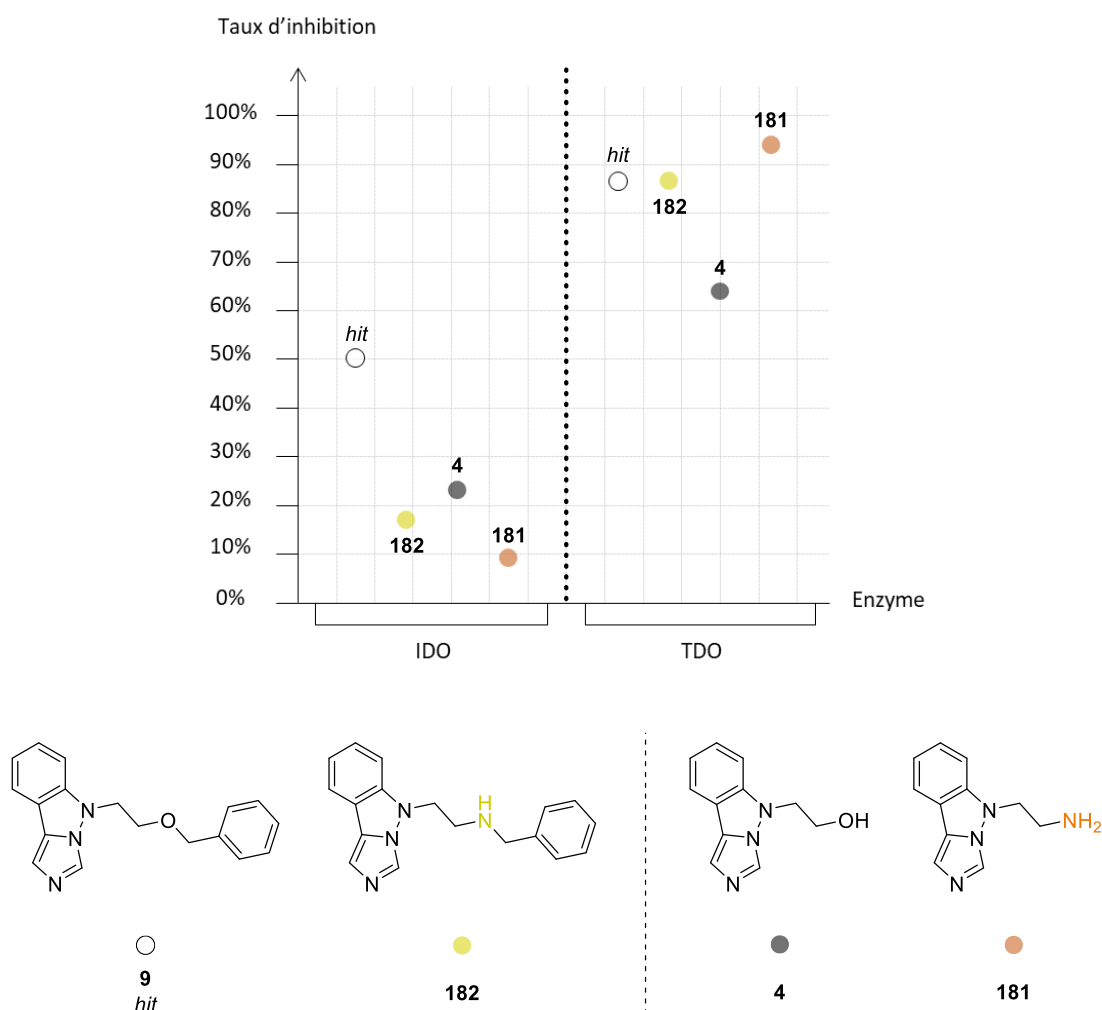


Figure 98. Résultats de l'étude biologique des dérivés aminés du *hit* à 500 nM sur IDO et TDO

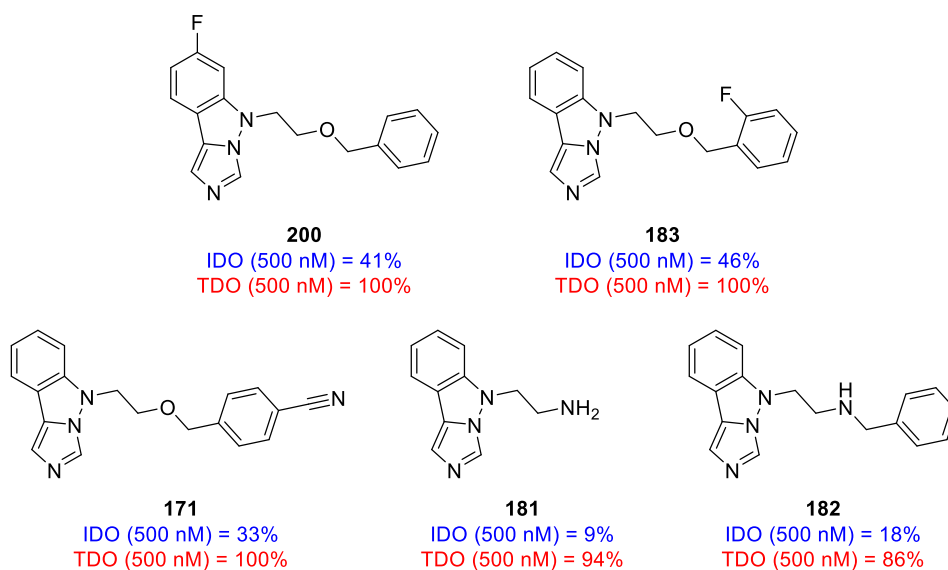
## V. Conclusion et perspectives

### A. Conclusion

En conclusion, au cours de la synthèse de la molécule de référence **4** issue de la littérature, son intermédiaire précurseur *O*-Benzyle **9** a été identifié en tant que *hit* au vu de ses résultats biologiques favorables à l'obtention de ligands forts d'IDO et/ou de TDO. Après revisite de la synthèse d'origine, la mise en place d'une synthèse efficace nous a permis de générer une vingtaine d'analogues pouvant être par la suite évalués biologiquement sur nos enzymes isolées.

Par conséquent, ces études biologiques nous ont permis d'identifier des composés à affinités variables envers TDO (mixtes ou sélectifs) (Figure 99). D'une part, ces composés ont pu nous montrer les positions les plus favorables à l'atome de fluor afin de maintenir la sélectivité (ou mixité) de ces derniers pour la conception de radiotraceurs marqués au  $^{18}\text{F}$ . D'autre part, ils nous ont informés sur les différents éléments à privilégier sur leur chaîne extensive dans chaque contexte, tels que l'échange de l'atome d'oxygène contre un atome d'azote, ou le rallongement du bras espaceur.

- Ligands sélectifs




---

- Ligands mixtes

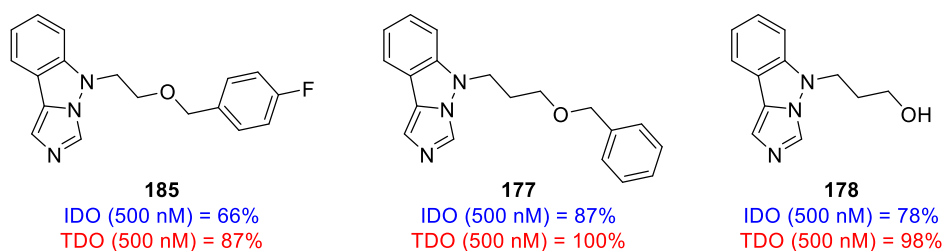


Figure 99. Résumé des composés sélectifs et mixtes à haute affinité obtenus pour la série des imidazo[1,5-*b*]indazoles

Ces études biologiques ont permis de renforcer notre analyse des relations structure-activités au sujet de cette famille des imidazo[1,5-*b*]indazoles. En effet, ces données ont été source d'informations fructueuses indiquant les paramètres à sélectionner pour la synthèse de ligands sélectifs ou mixtes. Par conséquent, ces paramètres peuvent être classés comme suit (Figure 100) :

- Préparation de ligands sélectifs de TDO :
  - Recrutement de substituants attracteurs en position *para* du motif benzylique.
  - Insertion du fluor en position C-6 de l'indazole ou *ortho* du motif benzylique.
  - Remplacement de l'hétéroatome de la chaîne alkyle par un azote.
- Préparation de ligands mixtes IDO/TDO :
  - Rallongement de la chaîne alkyle du bras espaceur.
  - Insertion du fluor en position *para* du motif benzylique.

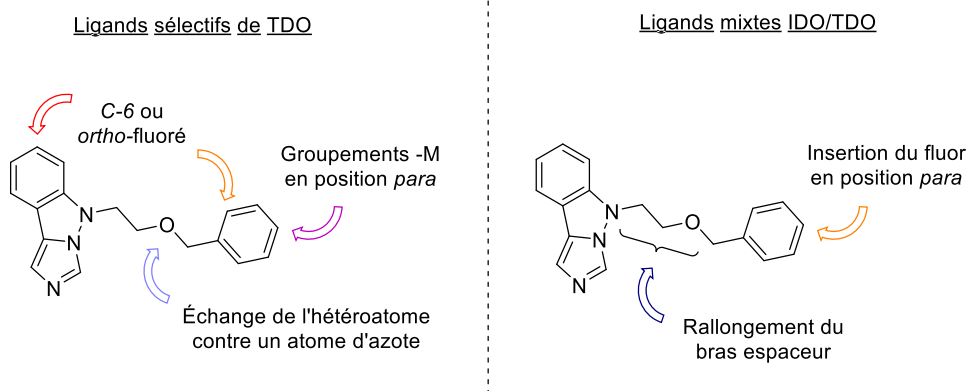


Figure 100. Présentation des critères de sélection à retenir selon la nature du ligand requise

## B. Perspectives

Ces travaux conduisent à de nombreuses perspectives. Premièrement, la mise au point des différents critères de sélectivité nous incite à effectuer la combinaison de ces derniers (Figure 101). De plus, chaque critère établi n'empiète aucunement sur l'application des suivants. C'est ainsi que les molécules **202**, **203** et **204** ont été pensées en vue de développer des ligands sélectifs de TDO et un ligand mixte IDO/TDO.

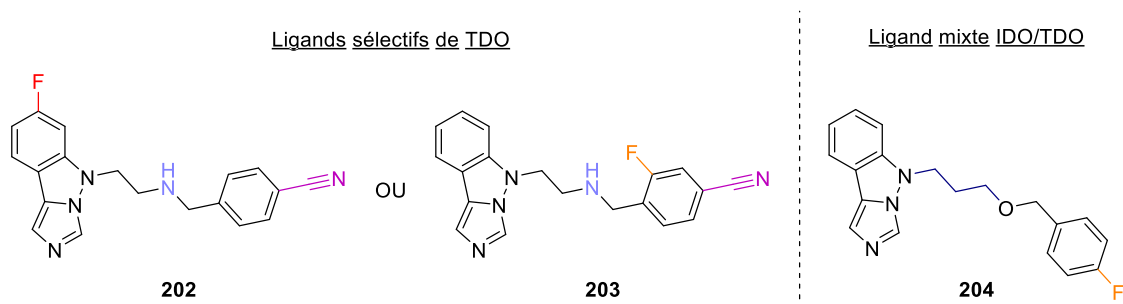
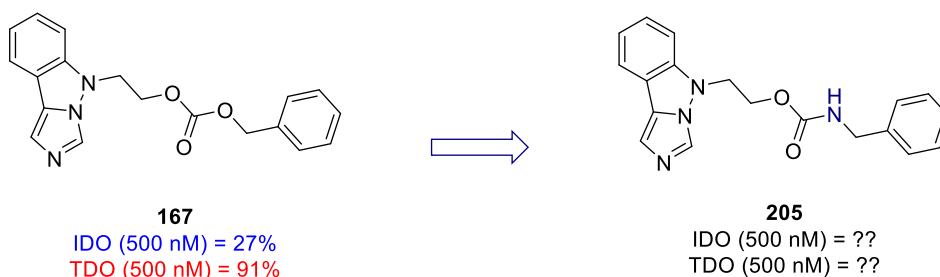
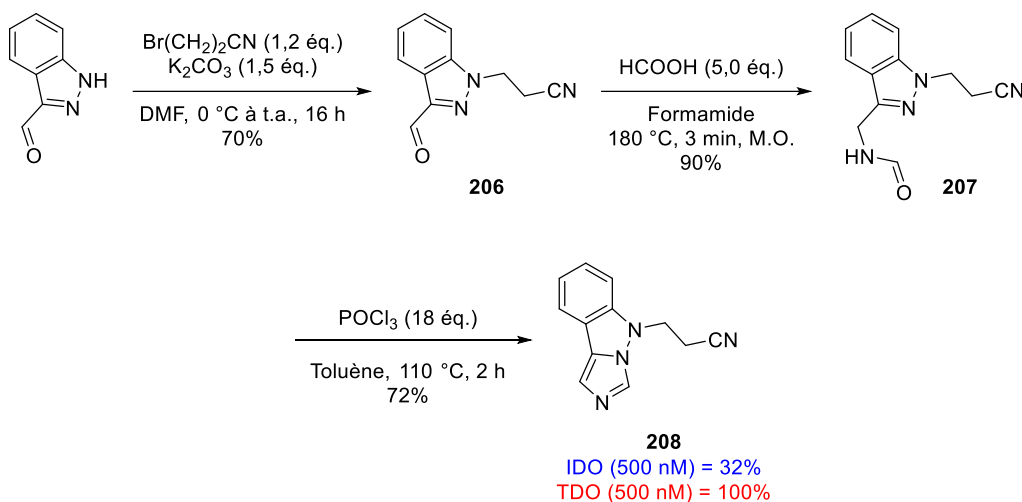


Figure 101. Structures des molécules ciblées dans le cadre d'une application des critères de sélectivité développés pour la famille imidazo[1,5-*b*]indazole

Par ailleurs, la molécule carboxybenzylée obtenue au cours de la phase d'optimisation réactionnelle a également pu être testée, montrant également une sélectivité intéressante envers TDO (Schéma 83). Cette fonction carbonate effectrice nous encourage à synthétiser et évaluer ultérieurement son dérivé carbamate.

Schéma 83. Valeurs d'inhibition du dérivé carbonate **167** et projet de synthèse de l'analogue carbamate direct

Pour terminer, la synthèse d'un dérivé présentant une chaîne propionitrile a été menée, permettant d'obtenir aisément le composé **208** avec un rendement global de 45% sur 3 étapes (Schéma 84). Ce dernier pourra faire l'objet de différentes transformations comme la production d'un acide ou encore d'amides. De surcroît, les résultats biologiques obtenus pour ce composé nous incitent également à produire, à l'avenir, des dérivés cycliques à partir de ce groupement cyano.

Schéma 84. Voie de synthèse et valeurs d'inhibition mesurées pour le dérivé propionitrile **208** de l'imidazo[1,5-*b*]indazole

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES GÉNÉRALES



## I. Remise en contexte de l'étude

L'augmentation prononcée du nombre de personnes touchées par les maladies neurodégénératives fait de la meilleure prise en charge, la découverte de nouveaux traitements, et du suivi des patients, des enjeux sociaux et sanitaires pour les années à venir. Les efforts partagés entre chimistes et biologistes permettent aujourd'hui de comprendre les mécanismes biologiques mis en jeu au cours de ces pathologies neuronales. Ce savoir grandissant permet alors au reste des chercheurs médicaux d'effectuer des progrès aussi bien au niveau curatif que préventif.

La neuroinflammation, réponse immunitaire cérébrale de première ligne, présente une vaste voie de signalisation se chargeant du retour à l'équilibre du milieu par l'élimination du danger. Lors de l'apparition de maladies du SNC, un dérèglement de cette réponse inflammatoire intervient, entraînant de façon indifférenciée la dégradation de neurones. Par ailleurs, la voie kynurénine fait partie de cette voie de signalisation et a été identifiée comme cible théranostique.

IDO et TDO, catalyseurs enzymatiques de la voie kynurénine, participent à cette voie de signalisation par la surproduction de molécules neurotoxiques due à leur prolifération dans un contexte pathologique. Il nous a paru alors primordial de cibler ces deux enzymes afin de développer des outils de diagnostic de pointe et de connaître une avancée dans les moyens de dépistage de ces pathologies.

C'est ainsi que nos travaux de recherche ont pris pour point d'ancrage la découverte de nouveaux ligands affins d'IDO et/ou de TDO, dans le but de générer des radiotraceurs ciblant la neuroinflammation.

## II. Conclusion

La première étape de nos travaux s'est focalisée sur la mise en place et la validation d'un test enzymatique uniforme par nos collaborateurs biologistes. Ce test a ainsi pu être validé grâce à l'évaluation de composés de référence issus de la littérature ayant été synthétisés ou acquis. Une fois approuvé, il nous a alors permis d'étudier l'activité biologique de tous les composés nouveaux, synthétisés au cours de ce projet. Cette stratégie nous a donc tout d'abord poussé à concevoir le **PF-06840003**, ligand connu pour son affinité envers IDO, à en valider son pouvoir inhibiteur à l'aide de notre test, et enfin, à développer la synthèse de son analogue radiomarqué au fluor 18 original.

Dans un second temps, ces travaux préliminaires nous ont inspirés et plusieurs pistes de recherches ont été définies (Figure 102). Ces pistes, au nombre de trois, ont chacune pu être étudiées dans un objectif commun, celui de concevoir des ligands fluorés d'IDO et/ou de TDO. Elles s'inscrivent également dans une optique plus large de développer de nouveaux radiotraceurs pour l'imagerie  $^{18}\text{F}$ -TEP, voire de les accompagner de leur analogue fluoré au  $^{19}\text{F}$  dans le cadre d'une application théranostique.

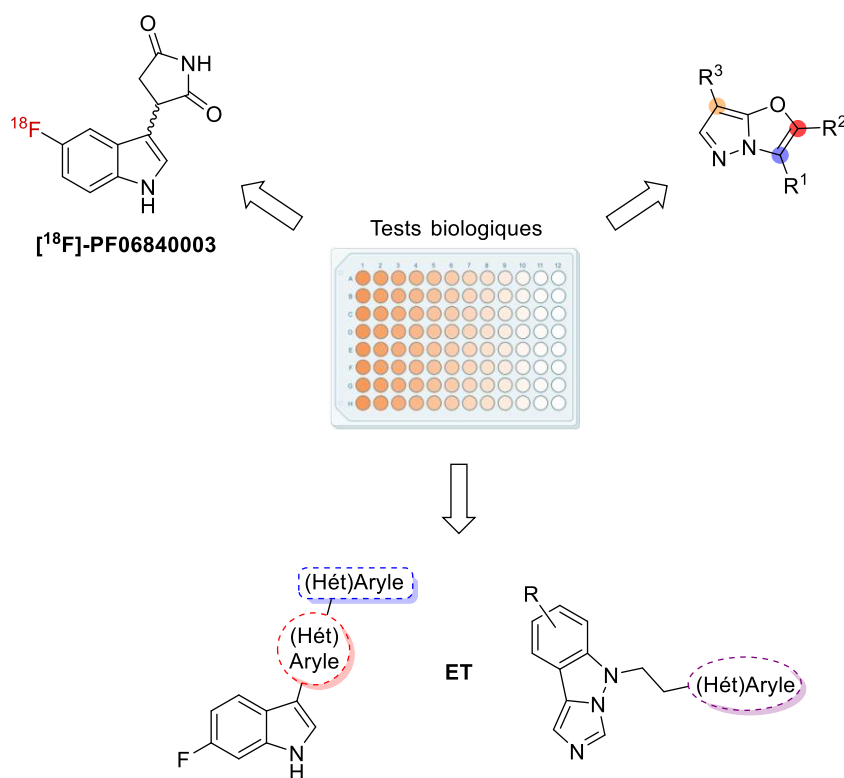


Figure 102. Illustration des trois pistes principales du projet d'étude

Le premier axe à avoir été parcouru s'est porté sur un travail de dérivation à partir d'un modèle pharmacologique, établi sur les principes de bioisostérie et d'approche disruptive, grâce aux composés **LM10** et **680C91**. La synthèse d'une vingtaine de composés, rendue possible grâce à la mise en place d'une séquence réactionnelle de quatre étapes, nous a permis de faire la découverte d'un *lead* sélectif, voire presque spécifique, de TDO (Figure 103).

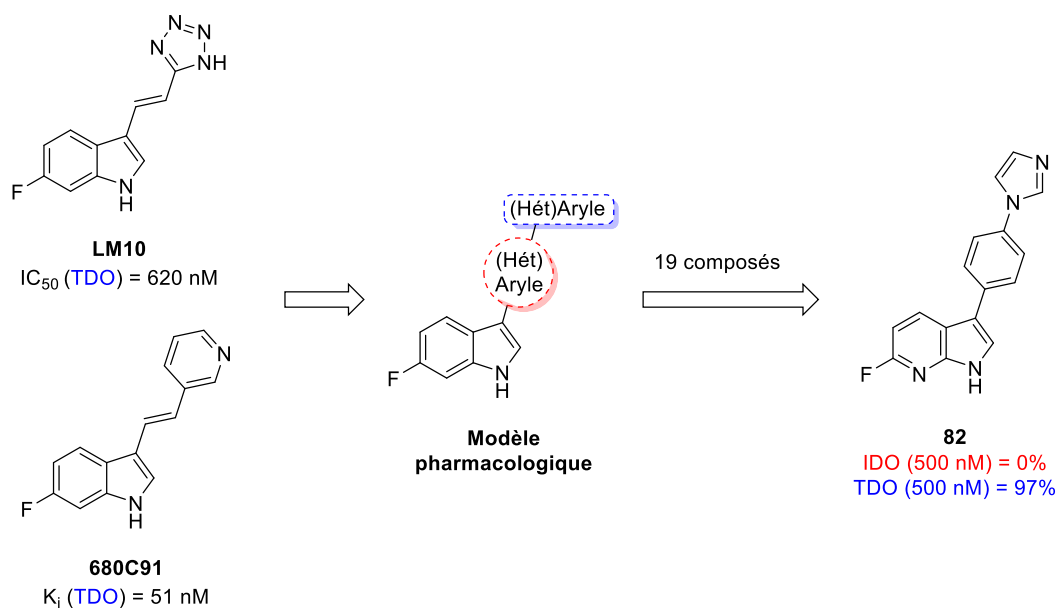


Figure 103. Découverte du *lead* **82** à partir du modèle pharmacologique établi à l'aide des composés **LM10** et **680C91**

Le deuxième axe abordé a été orienté sur la création de ligands originaux incluant des hétérocycles de type [5-5]. Cette approche nous a alors conduit à l'élaboration et la fonctionnalisation régiosélective du motif pyrazolo[5,1-*b*]oxazole. Ces fonctionnalisations ciblées ont ainsi fait appel à un travail d'optimisation d'une réaction de *C-H* arylation et d'un couplage de Suzuki-Miyaura visant respectivement les positions *C-2* et *C-7* du bicyclic. L'ensemble de ces efforts nous a permis de développer une série de plus de 40 composés mono-, dis-, et tris-arylés, tout en proposant un ordre de fonctionnalisation interchangeable. À l'issue de ces travaux, nous avons également pu découvrir un composé très sélectif et original de TDO (88% d'inhibition à 500 nM contre 0% sur IDO) *via* son introduction sur notre série indolique (Schéma 85). Ces résultats encourageants ont par conséquent servi à confirmer notre intérêt pour son intégration au sein de nos différentes séries. Ils laissent ainsi sous-entendre une finalité de radioligand pour ce dernier, mais également une extension à l'emploi d'autres hétérocycles fusionnés à cinq chaînons.

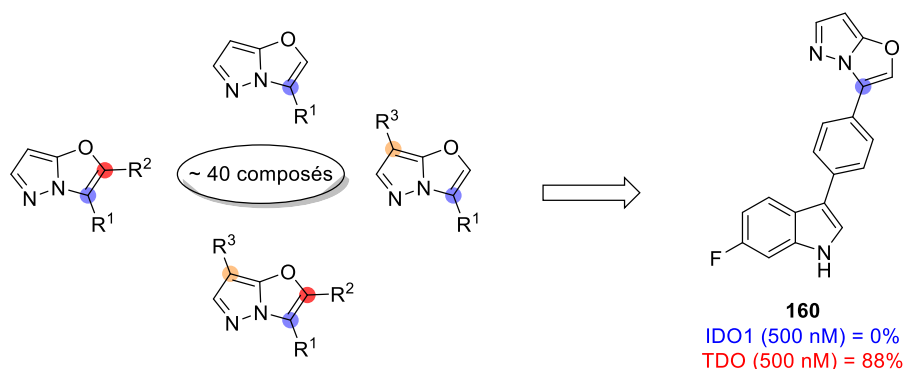


Schéma 85. Exploration de l'espace chimique en série hétérocyclique et application à la série 6-fluoro-3-aryl-1H-indole

Pour finir, le dernier axe étudié s'est inspiré de la structure d'un ligand puissant d'IDO, le **Navoximod**, contenant un squelette imidazo[5,1-*a*]isoindoles. Souhaitant nous décharger du centre chiral, notre étude a de ce fait été consacrée à la synthèse d'une série de composés appartenant à la famille des imidazo[1,5-*b*]indazoles. Ces travaux nous ont amenés à produire une librairie de 20 composés à partir de fragments clés optimisés, ayant débouché sur l'obtention de 2 ligands puissants à propriétés mixtes ou sélectives sur TDO (Figure 104). De surcroît, les paramètres déterminants d'un point de vue de leur sélectivité ainsi que la position optimale du fluor ont pu être établis au cours de cette étude.

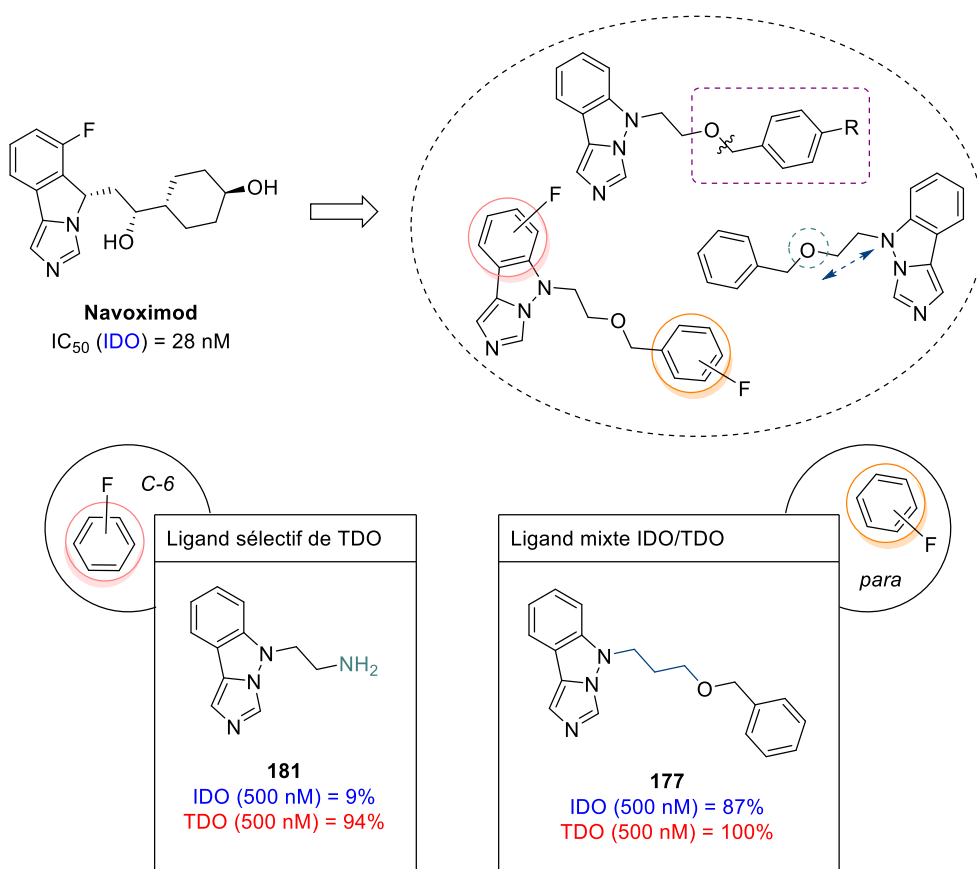


Figure 104. Ligands découverts pour la série des imidazo[1,5-*b*]indazoles et positions optimales du fluor établies selon la catégorie du ligand

En résumé, la synthèse d'une librairie de près de 80 composés finaux nous a permis d'aborder sous différents angles la recherche de ligands à visée diagnostique ciblant les enzymes IDO et/ou TDO. Ces multiples approches nous permettent aujourd'hui de détenir 4 molécules considérées comme ligands puissants, mixtes ou sélectifs, de TDO. Elles forment ainsi une fondation solide pour la conception de radioligands marqués au  $^{18}\text{F}$  ciblant principalement TDO et pourront alors être amenées à devenir des radiotraceurs, voire des radiopharmaceutiques, visant le diagnostic ou le traitement de la neuroinflammation (Figure 105).

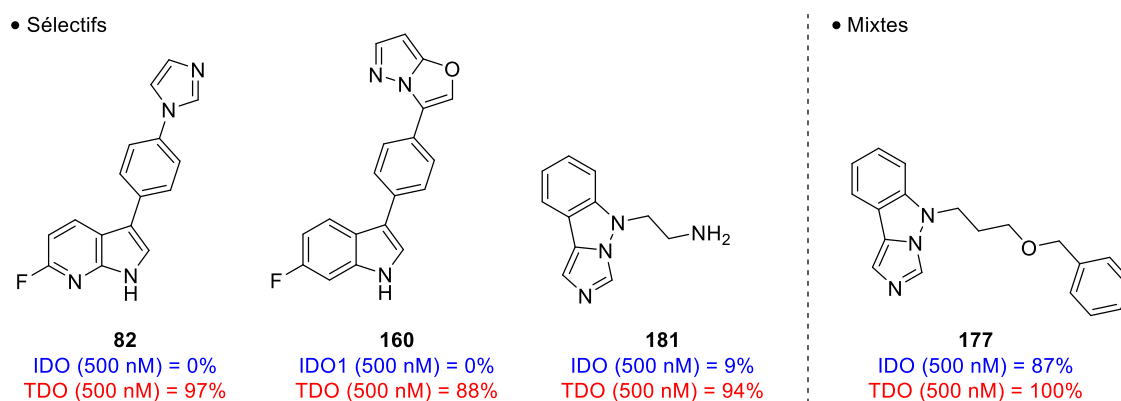


Figure 105. Ligands recrutés à l'issue de l'ensemble des études de relations structure-activité sur IDO et TDO

### III. Perspectives

Les nombreux résultats positifs obtenus au sein de ces différentes études nous permettent d'envisager une multitude de perspectives, à la fois de synthèse, mais également de l'ordre biologique.

#### A. Perspectives biologiques

Les valeurs d'inhibition relevées pour les ligands phares de ce projet nous invitent à effectuer des expériences de mesure de  $K_d$ . Par ailleurs, il nous semblerait opportun de mesurer également leurs  $\text{IC}_{50}$  dans le cadre d'une approche thérapeutique.

Parallèlement aux tests ADME (Administration, Distribution, Métabolisation et Élimination), l'évaluation de nos molécules sur des cellules surexprimant IDO ou TDO permettrait d'appréhender le comportement de nos composés lors d'une administration sur un modèle murin.

En outre, il sera également nécessaire d'effectuer des mesures de pénétration de la BHE, bien que l'ensemble de nos composés aient déjà été soumis à des tests artificiels (CNS Score), et ce, grâce à un outil de prédiction mis à disposition au sein de l'institut.

Pour terminer, le radiomarquage du **PF-06840003** au fluor 18 ayant été réussi grâce à l'intervention de notre collaborateur iBrain de Tours, une administration *in vivo* de ce dernier est maintenant envisagée. Cette dernière sera accompagnée d'une étude pharmacocinétique du radiotraceur afin de notamment en évaluer la biodistribution.

## B. Perspectives de synthèse

Concernant la partie synthétique de notre projet, nous souhaiterions entreprendre une optimisation des *lead* découverts une fois leur étude pharmacocinétique (ADME) accomplie. En effet, cette étude nous permettra de mettre le doigt sur les paramètres à améliorer (solubilité, perméabilité, temps de demi-vie, clairance, etc.) par le biais de modifications structurales.

Par ailleurs, certains des composés identifiés ne comportent pas d'atome de fluor au sein de leur structure. Néanmoins, l'étude menée conjointement sur les positions fluorées optimales au sein du squelette imidazo[1,5-*b*]indazole nous accompagnera dans la synthèse de nos futurs ligands avec l'incorporation de cet élément.

### 1. La série des 6-fluoro-3-(hét)aryle-1*H*-indoles

La découverte du *lead* azaindologique **82** montrant une inhibition exclusive de TDO de 97% à 500 nM nous encourage à effectuer un travail d'optimisation structurale sur ce dernier (Figure 106). Ainsi, de multiples modulations pourraient être effectuées, telles une exploration des différentes positions du noyau azaindole ou encore l'extension du motif imidazole. Ces dernières nous permettraient d'étudier l'impact biologique de ces différentes fonctionnalisations sur leur affinité, et de potentiellement déceler un ligand fluoré encore plus spécifique de TDO.

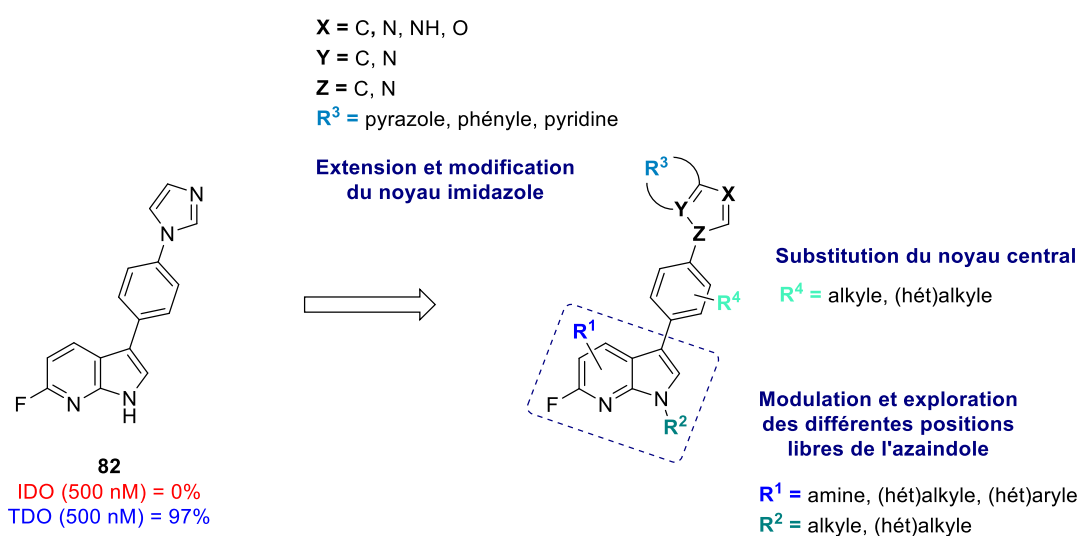


Figure 106. Voies d'optimisation du *lead* **82** découvert en série 6-fluoro-3-(hét)aryle-1*H*-indole

Par ailleurs, en raison des résultats biologiques très favorables obtenus pour ce composé **82**, la préparation de son précurseur au radiomarquage sous la forme nitro est prévue. L'insertion de son fluor 18 pourra par conséquent avoir lieu et des essais de biodistribution pourront être menés chez le petit animal.

## 2. Le motif pyrazolo[5,1-*b*]oxazole

La conception du bicyclic pyrazolo[5,1-*b*]oxazole nous a permis de révéler son potentiel de valorisation sur notre série indolique par la production d'un composé fortement actif sur TDO (**160**) (88% à 500 nM). Cette issue favorable nous pousse de ce fait à employer ce motif hétérocyclique au sein de nos diverses séries ciblant TDO ou IDO/TDO en tant que substituant. Par ailleurs, son dérivé imidazo[1,2-*b*]pyrazole pourra, quant à lui, être appliqué en tant qu'isostère de l'indole sur l'un des puissants ligands de TDO découverts (**51**).<sup>158</sup> En outre, ces résultats nous encouragent également à étudier la synthèse d'un noyau inédit structuralement proche et peu décrit dans la littérature : l'oxazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole.<sup>159</sup> Nous y appliquerons la même méthodologie que celle employée en série pyrazolo[5,1-*b*]oxazole, à savoir l'étude de fonctionnalisation des trois positions libres C-2, C-5 et C-6 (Figure 107).

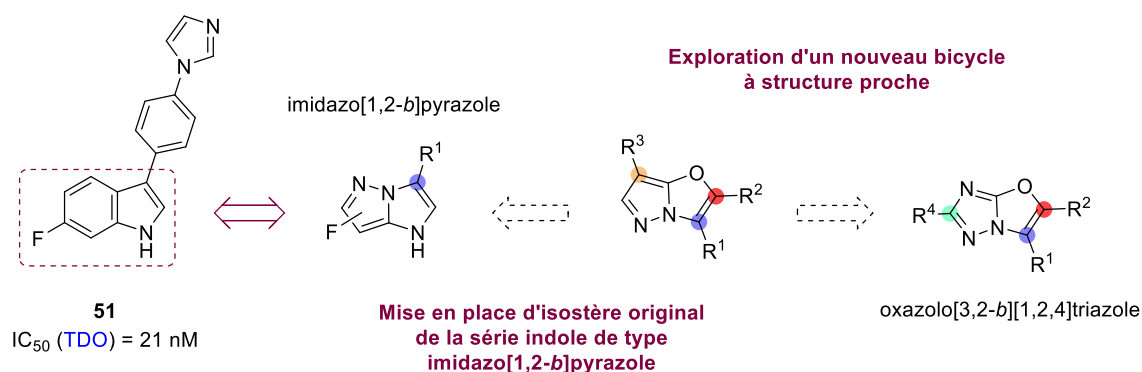


Figure 107. Nouvelles applications et dérivatisation du bicyclic pyrazolo[5,1-*b*]oxazole

## 3. Les imidazo[1,5-*b*]indazoles

L'application des différentes modulations possibles au sein de la famille des imidazo[1,5-*b*]indazoles, nous a donc permis d'obtenir 2 composés phares arborant un caractère mixte ou sélectif de TDO avec des paramètres de sélectivité définis.

<sup>158</sup> Schwärzer, K.; Rout, S. K.; Bessinger, D.; Lima, F.; Brocklehurst, C. E.; Karaghiosoff, K.; Bein, T.; Knochel, P. *Chem. Sci.* **2021**, 12 (39), 12993–13000.

<sup>159</sup> Ball, C.; Dean, D. K.; Lorthioir, O.; Page, L. W.; Smith, C. L.; Watson, S. P. *Tet. Lett.* **2010**, 51 (30), 3907–3909.

Par ailleurs, l'étude de ces relations structure-activité nous a également montré que l'activité enzymatique d'IDO et de TDO semble grandement être affectée par les variations apportées à la chaîne pendulaire au noyau central. Ainsi, de nouvelles dérivatisations de cette dernière prennent place parmi nos différents objectifs d'amélioration de leur affinité. Néanmoins, nous sommes parallèlement tentés de faire varier la nature du motif tricyclique central à l'aide d'autres systèmes aromatiques fusionnés de type [6-5-5] et [5-5-5]. En outre, un travail de « croissance » du motif imidazo[1,5-*b*]indazole pourra être effectué, en vue d'explorer les limitations physiques du site actif de nos enzymes cibles (Figure 108).

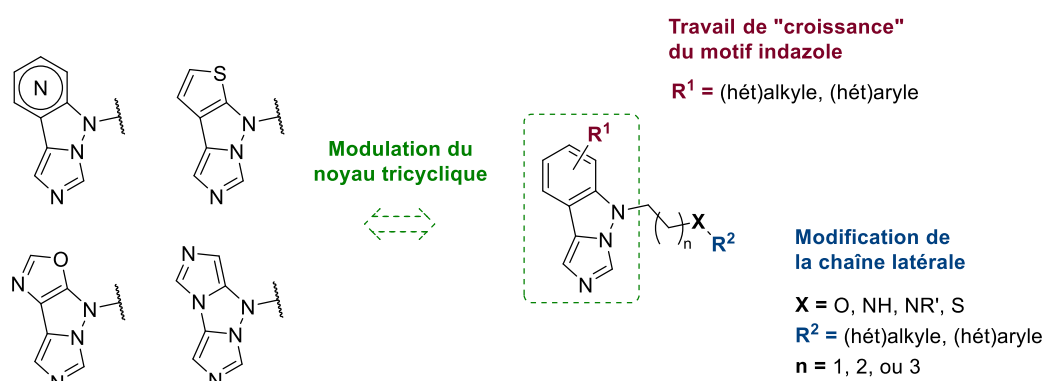


Figure 108. Perspectives de modulation en série imidazo[1,5-*b*]indazole

#### 4. Croisement des séries indole et imidazoindazoles

Au regard des structures proches arborées par la série chimique des imidazo[1,5-*b*]indazoles et celle des 6-fluoro-3-aryl-1*H*-indoles, nous avons eu pour idée d'entrecroiser ces dernières afin de former une nouvelle série de ligands. En effet, selon une approche disruptive de nos composés tricycliques par coupure de la liaison *N1-N2* du noyau indazole, nous retrouvons les fragments phényle et imidazole des composés phares du deuxième chapitre de ce manuscrit. Par conséquent, nous avons souhaité effectuer la synthèse d'un composé se trouvant à l'intersection de ces deux familles et d'en étudier son potentiel de ligand sur IDO et TDO (Schéma 86). Ce dernier s'appuie donc sur la structure de la molécule **51** sur laquelle est rajoutée une chaîne alkyle, caractéristique de la série imidazo[1,5-*b*]indazole. Cette chaîne propanol permet, par analogie à notre série tricyclique, de maintenir une distance similaire à celle présente entre le squelette imidazo[1,5-*b*]indazole et l'extrémité de son bras espaceur.

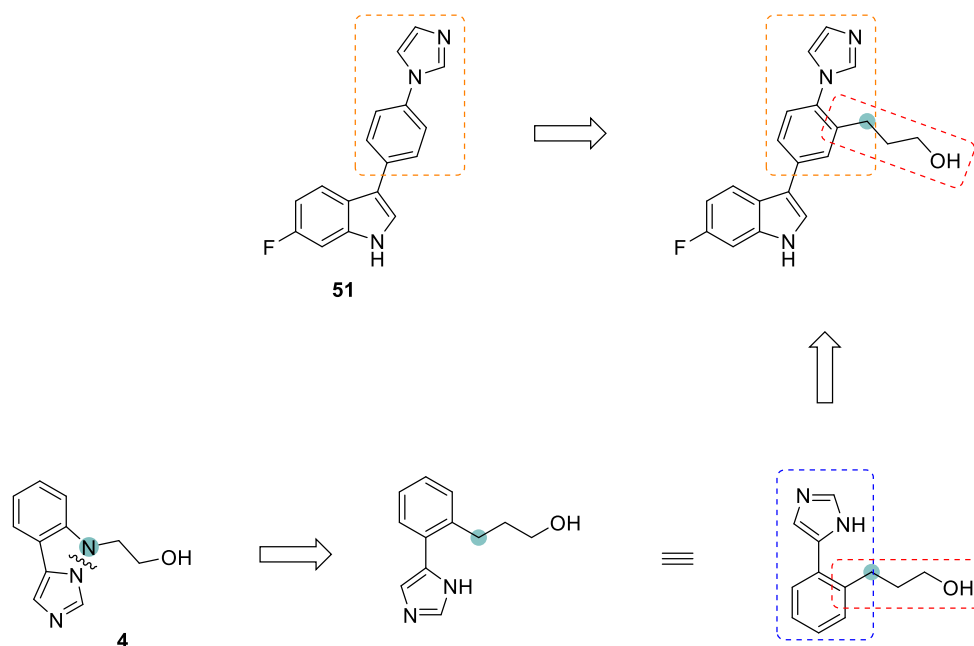


Schéma 86. Approche disruptive effectuée sur la famille imidazo[1,5-*b*]indazole permettant un rapprochement avec la série 6-fluoro-3-aryl-1*H*-indole

La synthèse de ce composé hybride a été menée suivant la séquence réactionnelle adoptée pour la série de dérivés indoliques (*cf.* Chapitre 2) débutant par la conception du motif aryle alkylé, qui sera par la suite couplé en position C-3 du 6-fluoroindole.

Tout d'abord, la réaction de Wittig effectuée sur le 5-bromo-2-fluorobenzaldéhyde en présence du (triphénylphosphoranylidène)acétate de méthyle provoque la formation de l'alcène **209** avec un excellent rendement de 87% (Schéma 87). Le noyau imidazole y est ensuite introduit par  $S_NAr$ , permettant d'obtenir le substrat halogéné **210** avec un rendement de 35%, employé dans le couplage de Suzuki-Miyaura à venir.

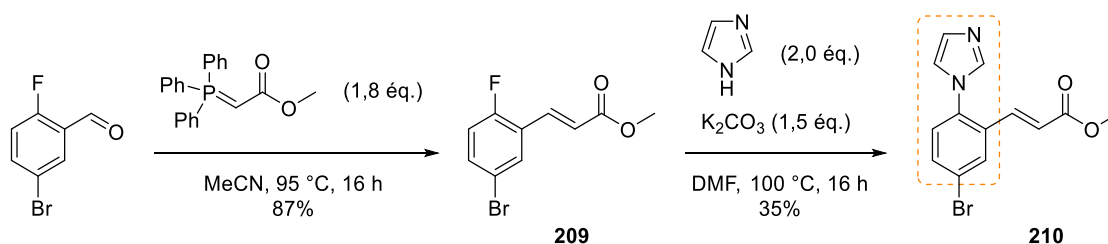


Schéma 87. Conditions réactionnelles de préparation du substituant aryle alkylé **210**

Une fois isolé, ce produit a par la suite été couplé avec l'ester boronique **20** largement exploité dans cette série des indoles C-3 arylés. Ce couplage a permis d'isoler l'intermédiaire **211** à 68%, amené à être déprotégé puis réduit pour obtenir le produit hybride d'intérêt **213** (Schéma 88).

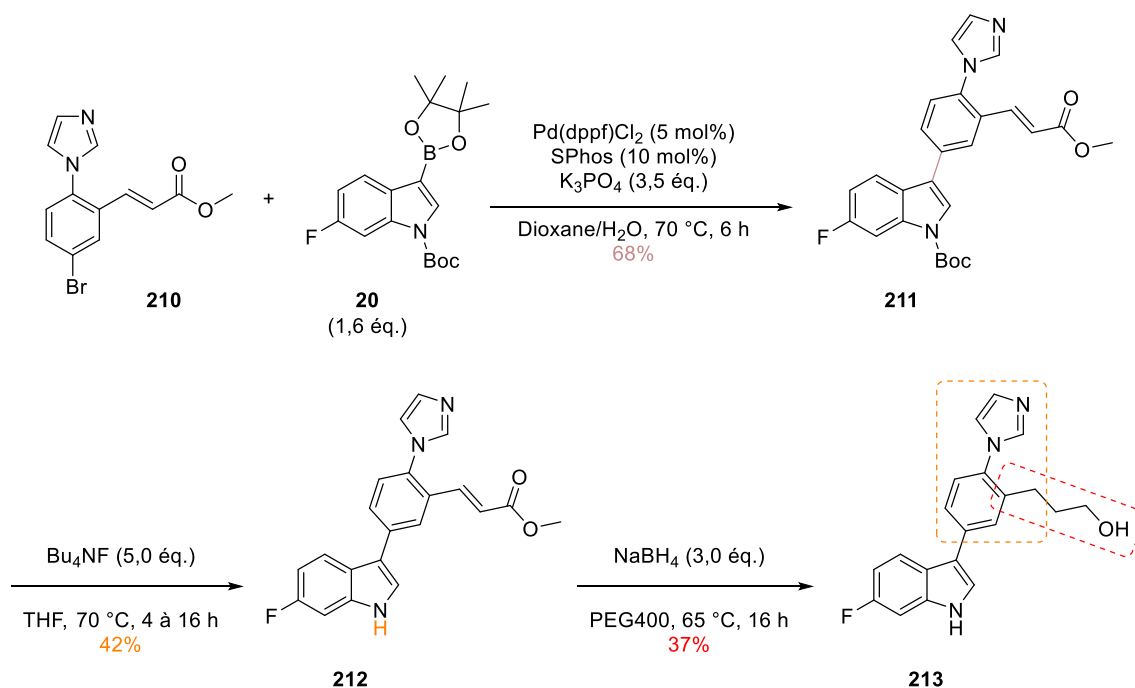


Schéma 88. Voie de synthèse du produit hybride à l'interface des séries imidazo[1,5-*b*]indazole et 6-fluoro-3-aryl-1*H*-indole

Le composé final maintenant obtenu a pu être soumis aux évaluations biologiques que nous appliquons à nos composés en présence des enzymes limitantes de la voie kynurénine (IDO et TDO) (Figure 109).

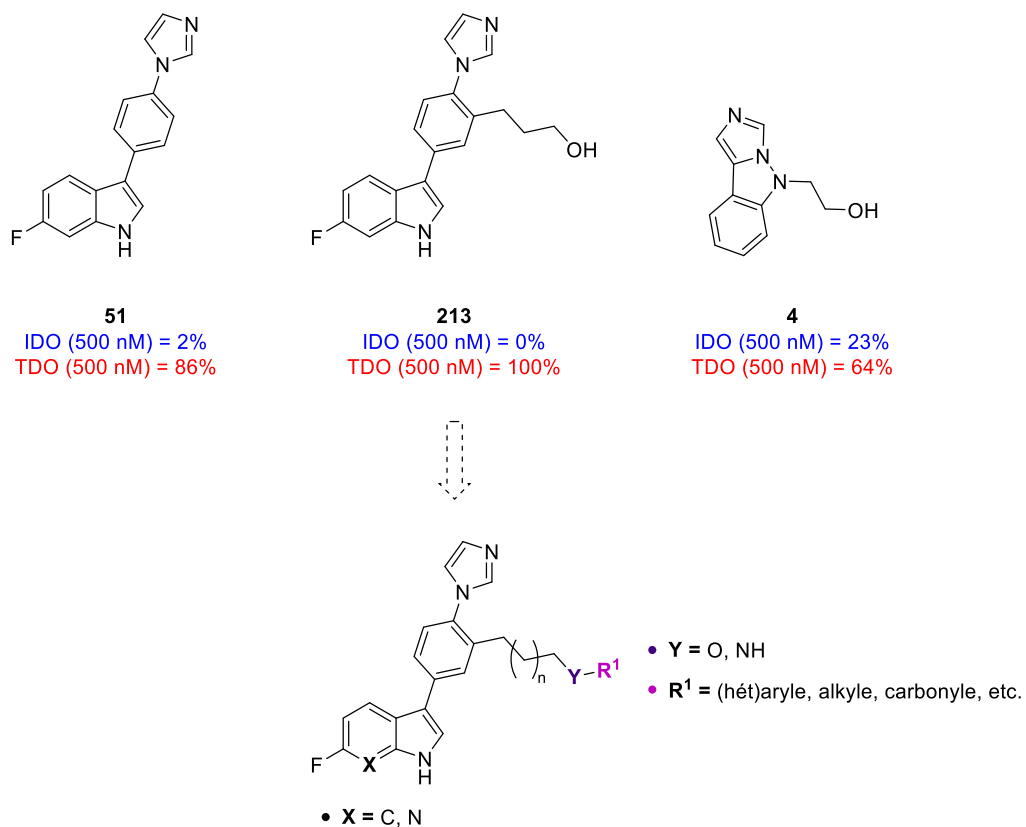


Figure 109. Taux d'inhibition relevés pour le produit d'interface à 500 nM sur IDO et TDO et perspectives de synthèse associées

Ce mélange de paramètres semble avoir été hautement bénéfique à l'affinité et la sélectivité des composés puisque cette molécule inhibe exclusivement et intégralement l'activité enzymatique de TDO à 500 nM. Ces résultats plus qu'encourageants nous poussent à évaluer très prochainement son  $IC_{50}$  sur TDO afin de mesurer l'importance de son potentiel en tant que futur radiotraceur de cette enzyme pour une application au SNC. Il sera tout de même également intéressant de moduler sa chaîne alkoxy en répétant les modifications structurales effectuées sur la série imidazo[1,5-*b*]indazole. Pour terminer, la conversion du noyau indole en azaindole reste, elle aussi, une éventualité parmi les multiples perspectives élaborées pour ce squelette, et nous permettront potentiellement d'en améliorer l'activité.

Les résultats inédits obtenus au cours de ce sujet de thèse exploratoire font ainsi l'objet de débouchés prometteurs. Ils permettent ainsi d'envisager avec sérénité la poursuite de ce projet vers le développement d'agents pour la thérapie et le diagnostic de la neuroinflammation ciblant spécifiquement TDO.



# PARTIE EXPÉRIMENTALE



## I. Indications générales

### A. Réactifs et solvants

- Tous les réactifs et solvants ont été achetés auprès des fournisseurs suivants : Alfa Aesar, Apollo Scientific, Fisher Scientific, Fluorochem, Frontier Scientific et Sigma-Aldrich.
- Les solvants utilisés sont de qualité HPLC p.a. sauf indication contraire. Les solvants anhydres nécessaires à certaines réactions ont été distillés ou séchés par les procédures suivantes :
  - Le tétrahydrofurane est séché sur cartouche par une station GT S100.
  - Le dichlorométhane est distillé sur  $P_2O_5$ .
  - L'acétonitrile est séché sur cartouche par une station GT S100.
  - Le *N,N*-diméthylformamide (Acros, ExtraDry over molecular sieve, AcroSeal®,  $H_2O < 50$  ppm) est utilisé comme tel.
  - Le dioxane (Acros, ExtraDry over molecular sieve, stabilized, AcroSeal®,  $H_2O < 50$  ppm) est utilisé comme tel.

### B. Appareillages et outils d'analyses

- Les réactions sous irradiation micro-onde sont effectuées grâce à un appareil Biotage Initiator ou Initiator + sous contrôle de température à l'aide d'un capteur IR (puissance maximum : 400 W, pression maximum : 20 ou 30 bar).
- Le suivi des réactions a été réalisé par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des feuilles d'aluminium couvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2 mm). La révélation a été réalisée sous lampe ultra-violet à 254 nm ou à l'aide d'une solution de permanganate de potassium ( $KMnO_4$ ) fraîchement préparée.
- Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70  $\mu m$  (230-240 mesh) ou sur gel de silice C18 AIT 40-60  $\mu m$ .
- Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (**RMN  $^1H$ , 250 MHz ou 400 MHz**), du carbone (**RMN  $^{13}C$ , 101 MHz**), du fluor (**RMN  $^{19}F$ , 376 MHz**) et du phosphore (**RMN  $^{31}P$ , 162 MHz**) sont réalisés en solution Bruker Avance DPX250 (250,131 MHz) ou sur un appareil Bruker Avance II (400 MHz).
  - Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en partie par millions (ppm) par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutéré ( $CDCl_3$ ), au signal résiduel du diméthylsulfoxyde deutéré ( $DMSO-d_6$ ) et au signal résiduel du méthanol deutéré (MeOD).

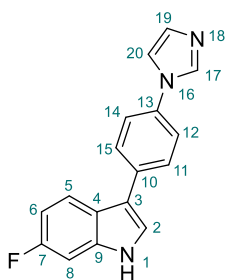
- La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet (s), doublet (d), doublet de doublets (dd), doublet de doublets de doublets (ddd), triplet (t), triplet de doublets (dt), quadruplet (q), hexuplet (h), multiplet (m). Les constantes de couplages ( $J$ ) sont exprimées en Hertz (Hz).
- Les spectres infra-rouge (**IR**) ont été enregistrés sur un spectromètre Thermo-Nicolet AVATAR 320 AEK0200713. Il s'agit d'un appareil à ATR (Attenuated Total Reflexion) doté d'un cristal en Germanium. L'échantillon est directement déposé sur le Germanium avant l'enregistrement du spectre (pur).
- Les points de fusion (**Mp**) sont mesurés sur un banc Kofler Wagner & Munz, Heizbank et ne sont pas corrigés.
- Les spectres de masse (**MS**) sont réalisés sur un appareil Perkin Elmer Sciex de type API 300. Les échantillons sont préalablement solubilisés dans une solution de chloroforme ou méthanol, puis sont ionisés par la technique du spray ionique.
- Les analyses de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (**LC-MS**) sont réalisées avec une colonne Acquity BEH C18 (1.7  $\mu\text{m}$  ; 2.1\*50 mm) en utilisant un gradient  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  et par détection UV à 254 nm.
- Les spectres de masse haute résolution (**HRMS**) sont réalisés sur un spectromètre de masse de type Bruker maXis au sein de la plateforme « Fédération de Recherche » entre l'ICOA et le CBM (FR2708).

### C. Puretés des produits

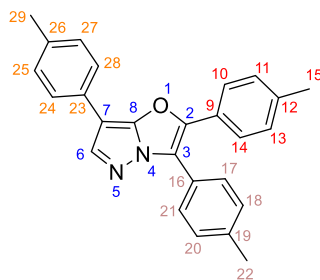
Chaque composé testé biologiquement présente une pureté supérieure à 95% mesurée par LC-MS.

### D. Nomenclature des composés

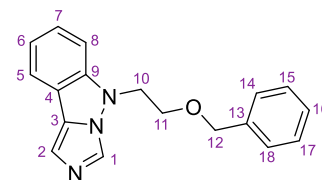
La numérotation pour l'attribution des protons et des carbones adoptée pour la partie expérimentale est précisée sur la figure ci-après. Elle sera également rappelée sur chacune des structures présentées au cours de cette partie expérimentale.



Série des  
6-fluoro-3-(hét)aryle-1H-indole



Série des  
pyrazolo[5,1-*b*]oxazoles



Série des  
Imidazo[1,5-*b*]indazoles

## II. Modes opératoires généraux et caractérisations structurales

### General Procedure A for Suzuki-Miyaura coupling:

To a solution of the *tert*-butyl fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate derivative (1.6 mmol, 1.6 eq.) and the corresponding halogenated derivative (1.0 mmol, 1.0 eq.) in dioxane [0.1 M] placed under an argon atmosphere were added Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mol%, 0.05 eq.) and SPhos (10 mol%, 0.1 eq.). Then a solution of K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3.5 mmol, 3.5 eq.) in H<sub>2</sub>O [1.75 M] was added and the reaction mixture was left under stirring at 70 °C for 16 h. Then the mixture was cooled to room temperature, distilled water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was then purified through flash silica gel chromatography to give the corresponding desired product.

### General Procedure B for Boc-group deprotection:

To a solution of the *tert*-butyl 6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate derivative (1.0 mmol, 1.0 eq.) in THF [0.15 M] under an argon atmosphere was added Bu<sub>4</sub>NF [1.0 M in THF] (5.0 mmol, 5.0 eq.). Then the reaction mixture was left under stirring at 70 °C for 16 h. Once cooled at room temperature, the media was quenched with distilled water and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography to give the desired product.

### General Procedure C for the *O*-alkylation of 1*H*-pyrazol-5-ol:

To a solution of 1*H*-pyrazol-5-ol (1.0 mmol, 1.0 eq.) in DMF (12 mL) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was heated at 50 °C and left under stirring for 30 min. Then a solution of the halogenated derivative (4.76 mmol, 2.0 eq.) in DMF (0.2 M) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 5 h. Once cooled to room temperature, water was added to the media and extracted three times with EtOAc. The organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was purified through flash silica gel chromatography (PE:EtOAc) to afford the desired *O*-alkylated species.

### General Procedure D for the intramolecular cyclisation:

To a solution of the *O*-alkylated starting material (1.0 mmol, 1.0 eq.) in a 2:8 AcOH:Toluene mixture (0.01-0.015 M) was added *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (1.0 mmol, 1.0 eq.). The reaction mixture was heated at reflux equipped with a Dean-Stark apparatus for 16 h. Then the solvents were removed under reduced pressure and the resulting mixture was neutralised with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>. An extraction with EtOAc was carried out three times and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was then purified through flash silica gel chromatography (PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or PE:EtOAc) to afford the desired 3-substituted pyrazolo[5,1-*b*]oxazole compound.

**General Procedure E for the C-H activation reaction:**

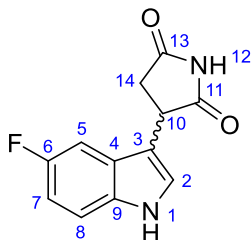
A solution of the 3-substituted pyrazolo[5,1-*b*]oxazole compound (1.0 mmol, 1.0 eq.) with the corresponding brominated derivative (1.1 mmol, 1.1 eq.) and  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.5 mmol, 1.5 eq.) in anhydrous dioxane (0.1 M) was placed under an argon atmosphere in a 2-5 mL sealed tube. To this solution were added  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.1 mmol, 0.1 eq.) and  $\text{PCy}_3$  (0.2 mmol, 0.2 eq.). Then the reaction mixture was stirred at 150 °C for 90 min under microwave irradiations. Once cooled to room temperature,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added to the media which was extracted three times. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaCl, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was then purified through flash silica gel chromatography (PE: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or PE:EtOAc) to afford the desired bisarylated product.

**General Procedure F for the iodination reaction:**

To a solution of the bisarylated compound (1.0 mmol, 1.0 eq.) in DMF (0.05M) was added NIS (1.2 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was then left under stirring at room temperature for 4 to 16 h. Then the media was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  and  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  was added to the mixture which was extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was then purified through flash silica gel chromatography (PE: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to afford the desired halogenated molecule.

**General Procedure G for the Suzuki-Miyaura coupling reaction:**

A solution of the iodinated starting material (1.0 mmol, 1.0 eq.) with the corresponding boronic acid (1.5 mmol, 1.5 eq.) and  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2.0 mmol, 2.0 eq.) in anhydrous dioxane (0.1 M) was placed under stirring and an argon atmosphere. Then  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.1 mmol, 0.1 eq.) and SPhos (0.2 mmol, 0.2 eq.) were added. The reaction mixture was then stirred at 120 °C for 60 min under microwave irradiations. The solvent was then removed under reduced pressure and the resulting crude material was purified through flash silica gel chromatography (PE: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**3-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione****(1)**

**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 232.21 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 1*H*-pyrrole-2,5-dione (432 mg, 4.44 mmol, 3.0 eq.) in acetic acid (1.4 mL) was added 5-fluoro-1*H*-indole (200 mg, 1.48 mmol, 1.0 eq.). The reaction mixture was stirred at 170 °C under microwave radiations for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was neutralised to pH 7 with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was purified through flash silica gel chromatography (2:8 PE:EtOAc) to give a racemic mix of 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione (190 mg, 55%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.27 (s, 1H, NH<sub>12</sub>), 11.13 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 7.41 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,NH<sub>1</sub>) = 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.36 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 4.6 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.19 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 10.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.94 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,F) = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>5</sub>) = 2.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.33 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14a</sub>) = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14b</sub>) = 5.5 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.17 (dd, <sup>2</sup>J(H<sub>14a</sub>,H<sub>14b</sub>) = 18.0 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>14a</sub>,H<sub>10</sub>) = 9.5 Hz, 1H, H<sub>14a</sub>), 2.78 (dd, <sup>2</sup>J(H<sub>14b</sub>,H<sub>14a</sub>) = 18.0 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>14b</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.5 Hz, 1H, H<sub>14b</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 179.7 (C<sub>q</sub>, CO), 177.9 (C<sub>q</sub>, CO), 156.7 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 231.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>), 133.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 126.4 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 10.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 125.2 (CH, C<sub>2</sub>), 112.6 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 9.8 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 111.2 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>3</sub>,F) = 4.7 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 109.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 26.0 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 103.3 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 23.6 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 38.7 (CH, C<sub>10</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>)

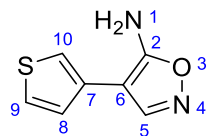
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -125.13 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3354, 2492, 1775, 1680, 1350, 1180, 1168, 808

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 233.0721, found: 233.0723

**Rf:** 0.55 (2:8 PE:EtOAc)

**Mp:** 198-200 °C

**4-(Thiophen-3-yl)isoxazol-5-amine****(2)**

**Chemical Formula:** C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>OS  
**Molecular Weight:** 166.02 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of ethyl formate (262  $\mu$ L, 3.26 mmol, 2.0 eq.) and a suspension of NaH (60% in mineral oil) (196 mg, 4.89 mmol, 3.0 eq.) in toluene (6.3 mL) with drops of EtOH was added dropwise a solution of 2-(thiophen-3-yl)acetonitrile (186  $\mu$ L, 1.63 mmol, 1.0 eq.) in toluene (1.9 mL). The reaction mixture was let under stirring at room temperature for 16 h. Then the reaction mixture was quenched with water and the pH of the solution was adjusted to pH 4 with a 1M HCl solution. EtOH was removed under reduced pressure and the crude was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* and the intermediate was directly engaged in the following part.

The intermediate was dissolved in a MeOH/water (1:1) mixture (8 mL) and hydroxylamine hydrochloride (226 mg, 3.26 mmol, 2.0 eq.) was added to the reaction mixture which was let under stirring at room temperature for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude material was dissolved in EtOAc and the mixture washed three times with brine. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* and was purified through flash silica gel chromatography (7:3 PE:EtOAc) to give the desired isoxazole (26 mg, 10%) as a pink powder over two steps.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8.54 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.57 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>8</sub>) = 5.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>10</sub>) = 2.9 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.46 (dd, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>9</sub>) = 2.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>8</sub>) = 1.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.36 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>9</sub>) = 5.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>10</sub>) = 1.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.98 (s, 2H, NH<sub>2</sub> (1))

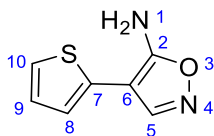
**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  164.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 151.1 (CH, C<sub>5</sub>), 131.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 126.1 (CH, C<sub>9</sub>), 126.0 (CH, C<sub>8</sub>), 116.3 (CH, C<sub>10</sub>), 88.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3485, 3386, 3171, 3099, 1644, 1511, 1174, 847, 781

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>OS: 167.0274, found: 167.0276

**R<sub>f</sub>:** 0.40 (7:3 PE:EtOAc)

**Mp:** 111-113 °C

**4-(Thiophen-2-yl)isoxazol-5-amine****(3)**

**Chemical Formula:** C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>OS  
**Molecular Weight:** 166.02 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of ethyl formate (262  $\mu$ L, 3.26 mmol, 2.0 eq.) and a suspension of NaH (60% in mineral oil) (196 mg, 4.89 mmol, 3.0 eq.) in toluene (6.3 mL) with drops of EtOH was added dropwise a solution of 2-(thiophen-2-yl)acetonitrile (172  $\mu$ L, 1.63 mmol, 1.0 eq.) in toluene (1.9 mL). The reaction mixture was let under stirring at room temperature for 16 h. Then the reaction mixture was quenched with water and the pH of the solution was adjusted to pH 4 with a 1M HCl solution. EtOH was removed under reduced pressure and the crude was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* and the intermediate was directly engaged in the following part.

The intermediate was dissolved in a MeOH/water (1:1) mixture (8 mL) and hydroxylamine hydrochloride (226 mg, 3.26 mmol, 2.0 eq.) was added to the reaction mixture which was let under stirring at room temperature for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude material was dissolved in EtOAc and the mixture washed three times with brine. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* and was purified through flash silica gel chromatography (8:2 PE:EtOAc) to give the desired isoxazole (16 mg, 6%) as a purple powder over two steps.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8.40 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.34 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>9</sub>) = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>8</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.12 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>9</sub>) = 3.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>10</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.05 (m, 3H, H<sub>9</sub> & NH<sub>2</sub> (1))

**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  164.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 150.7 (CH, C<sub>5</sub>), 132.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 127.8 (CH, C<sub>9</sub>), 122.2 (CH, C<sub>10</sub>), 121.7 (CH, C<sub>8</sub>), 87.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3422, 3261, 3159, 1634, 1609, 1506, 1171, 913, 818, 684

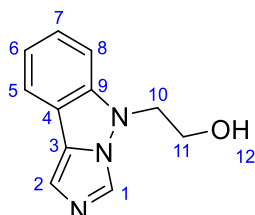
**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>OS: 167.0274, found: 167.0272

**Rf:** 0.48 (7:3 PE:EtOAc)

**Mp:** 105-107 °C

**2-(5*H*-Imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethan-1-ol**

(4)



**Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O**

**Molecular Weight: 201.23 g.mol<sup>-1</sup>**

Protocol with the benzyl group as protecting group:

A solution of 5-(2-(benzyloxy)ethyl)-5H-imidazo[1,5-*b*]indazole (**9**) (100 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (6.8 mL) under an argon atmosphere was prepared. Then, Pd/C [10%] (106 mg, 0.10 mmol, 0.3 eq.) and ammonium formate (193 mg, 3.06 mol, 9.0 eq.) were added and the reaction mixture was left under stirring at 80 °C for 16 h. The media was cooled to room temperature, filtered on celite and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified through silica gel chromatography (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired alcohol (44 mg, 64%) as a beige solid.

Protocol with the carboxybenzyl group as protecting group:

To a solution of 2-(5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethyl benzyl carbonate (**167**) (25 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (6.8 mL) under a hydrogen atmosphere was added Pd/C [10%] (10 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq.). The reaction mixture was then left under stirring at room temperature for 3 h. Then the media was filtered on celite and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified through silica gel chromatography (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired alcohol (13 mg, 93%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8.18 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.74 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.42 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.5 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.36 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>5</sub>) = 1.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.19 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.16 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 1.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.95 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.1 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 4.20 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.4 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.79-3.64 (m, 2H, H<sub>11</sub>)

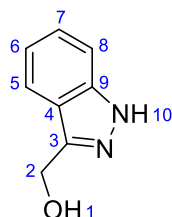
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 147.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 129.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 126.3 (CH, C<sub>7</sub>), 121.4 (CH, C<sub>6</sub>), 120.9 (CH, C<sub>1</sub>), 119.7 (CH, C<sub>5</sub>), 115.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 113.1 (CH, C<sub>2</sub>), 110.5 (CH, C<sub>8</sub>), 58.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 53.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3133, 3047, 2934, 2856, 1451, 1341, 1181, 1068, 1059, 932, 741

**HRMS (EI-MS):**  $m/z$  calculated for  $[M+H]^+$   $C_{11}H_{12}N_3O$ : 202.0975, found: 202.0976

**Rf:** 0.46 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 143-145 °C

**(1*H*-Indazol-3-yl)methanol****(5)**

**Chemical Formula:** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O  
**Molecular Weight:** 148.06 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of LiAlH<sub>4</sub> [2M in THF] (12.5 mL, 24.68 mmol, 2.0 eq.) in THF (90 mL) at 0 °C was added batchwise 1H-indazole-3-carboxylic acid (2.0 g, 12.34 mmol, 1.0 eq.). The reaction mixture was left under stirring at room temperature for 16 h. Then the mixture was quenched with a 2M NaOH solution and water. The precipitate was filtered off on a bed of celite and the filtrate was recovered and concentrated *in vacuo*. A precipitate was formed by addition of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and was filtered to give the desired alcohol (1.68 g, 92%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 12.76 (s, 1H, NH<sub>10</sub>), 7.84 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.48 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.32 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.09 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.19 (bs, 1H, OH<sub>1</sub>), 4.79 (s, 2H, H<sub>2</sub>)

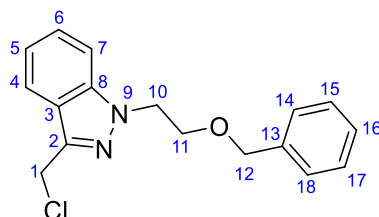
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 145.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 141.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 125.9 (CH, C<sub>7</sub>), 121.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 120.6 (CH, C<sub>5</sub>), 119.6 (CH, C<sub>6</sub>), 110.0 (CH, C<sub>8</sub>), 56.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3153, 1624, 1313, 1256, 1085, 1027, 738, 704

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O: 149.0709, found: 149.0711

**Rf:** 0.16 (3:7 PE:EtOAc)

**Mp:** 144-146 °C

**1-(2-(Benzyloxy)ethyl)-3-(chloromethyl)-1H-indazole****(6)****Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O****Molecular Weight: 300.10 g.mol<sup>-1</sup>**

To a solution of (1H-indazol-3-yl)methanol (**5**) (813 mg, 5.49 mmol, 1.0 eq.) and *t*-BuOK (616 mg, 5.49 mmol, 1.0 eq.), in *N,N*-dimethylformamide (37 mL) at 0 °C was added dropwise ((2-bromoethoxy)methyl)benzene (1.30 mL, 8.24 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was let under stirring at room temperature for 16 h. Water was added to the reaction mixture and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified through flash silica gel chromatography (4:6 PE:EtOAc) to give a 75:25 mixture of the desired alkylated product and the other *N*2-alkylated by-product. The mixture was directly engaged in the following step.

The intermediate mixture was dissolved in toluene (10 mL) and thionyl chloride (5 mL) was added to the reaction mixture which was let under stirring at 65 °C for 3 h. Then the solvents were removed under reduced pressure. The crude material was dissolved in EtOAc and washed three times with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, concentrated *in vacuo* and purified through flash silica gel chromatography (7:3 PE:EtOAc) to give the desired halogenated indazole (700 mg, 42%) as a yellow oil over two steps.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  7.85 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.71 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>5</sub>) = 0.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.41 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>4</sub>) = 1.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.30-7.15 (m, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub> & H<sub>17</sub>), 7.14-7.06 (m, 2H, H<sub>14</sub> & H<sub>18</sub>), 5.13 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 4.61 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.3 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 4.42 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 3.85 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.3 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

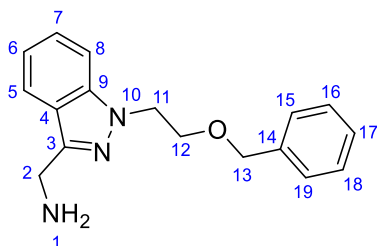
**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  141.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 140.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 138.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 128.1 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 127.3 (CH, C<sub>16</sub>), 127.2 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 126.3 (CH, C<sub>6</sub>), 121.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 120.8 (CH, C<sub>5</sub>), 119.9 (CH, C<sub>4</sub>), 110.4 (CH, C<sub>7</sub>), 71.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 68.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 48.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2860, 1616, 1500, 1102, 1060, 741, 697

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O: 301.1102, found: 301.1100

**Rf:** 0.61 (7:3 PE:EtOAc)

**Mp:** 67-69 °C

**(1-(2-(Benzyloxy)ethyl)-1*H*-indazol-3-yl)methanamine****(7)**

**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 281,36 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 1-(2-(benzyloxy)ethyl)-3-(chloromethyl)-1*H*-indazole (**6**) (106 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq.) in dioxane (450 µL) and *N,N*-dimethylformamide (250 µL) was added aqueous ammonia [30%] (3.5 mL). The reaction mixture was left under stirring at 50 °C for 16 h. Then the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then diluted with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. Then the crude material was purified through flash silica gel chromatography (9:1: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH/ 1% of Et<sub>3</sub>N) to give the desired amine (34 mg, 35%) as a yellow paste.

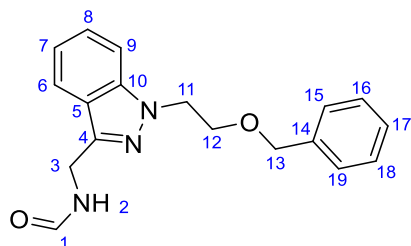
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 7.90 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.64 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.5 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.36 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.31-7.19 (m, 3H, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub> & H<sub>18</sub>), 7.17-7.13 (m, 2H, H<sub>15</sub> & H<sub>19</sub>), 7.11 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.56 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = 5.5 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 4.43 (s, 2H, H<sub>13</sub>), 4.11 (s, 2H, H<sub>2</sub>), 3.84 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.4 Hz, 4H, H<sub>12</sub> & NH<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 144.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 140.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 138.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>14</sub>), 128.1 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>18</sub>), 127.3 (CH, C<sub>17</sub>), 127.2 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>19</sub>), 126.0 (CH, C<sub>7</sub>), 121.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 120.6 (CH, C<sub>5</sub>), 119.7 (CH, C<sub>6</sub>), 109.9 (CH, C<sub>8</sub>), 71.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 68.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 48.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 37.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>)

**Rf:** 0.45 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

Spectral data corresponded to literature values:

Parr, B. T.; Pastor, R.; Sellers, B. D.; Pei, Z.; Jaipuri, F. A.; Castanedo, G. M.; Gazzard, L.; Kumar, S.; Li, X.; Liu, W.; Mendonca, R.; Pavana, R. K.; Potturi, H.; Shao, C.; Velvadapu, V.; Waldo, J. P.; Wu, G.; Yuen, P. W.; Zhang, Z.; Zhang, Y.; Harris, S. F.; Oh, A. J.; Dipasquale, A.; Dement, K.; La, H.; Goon, L.; Gustafson, A.; Vanderporten, E. C.; Mautino, M. R.; Liu, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11* (4), 541–549.

***N*-((1-(2-(Benzyloxy)ethyl)-1*H*-indazol-3-yl)methyl)formamide****(8)**

**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 309.37 g.mol<sup>-1</sup>

Protocol *via* nucleophilic substitution:

To a solution of 1-(2-(benzyloxy)ethyl)-3-(chloromethyl)-1*H*-indazole (**6**) (1.0 g, 3.38 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (11 mL) under an argon atmosphere was added diformylimide sodium salt (482 mg, 5.07 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was left under stirring at room temperature for 16 h. Then the media was quenched with a NaHCO<sub>3</sub> saturated solution and left under stirring at room temperature for 1 h. An extraction with EtOAc was carried out and the combined organic layers were washed with brine. Then the organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and dried under reduced pressure. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give the desired formamide (0.98 g, 93%) as a white solid.

Protocol of Leuckart-Wallach reaction:

To a solution of 1-(2-(benzyloxy)ethyl)-1*H*-indazole-3-carbaldehyde (**164**) (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.) in formamide (418 µL, 10.5 mmol, 50 eq.) under an argon atmosphere was added formic acid (40 µL, 1.05 mmol, 5.0 eq.). The reaction mixture was then left under stirring at 180 °C for 3 min under microwave radiations. Then the media was diluted in water and extracted with EtOAc three times. Then the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Thus the crude material was purified through silica gel chromatography (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) in order to recover the desired formamide (47 mg, 72%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8.57 (bs, 1H, NH<sub>2</sub>), 8.12 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.77 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.65 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.4 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.37 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>9</sub>) = 7.6 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.25 (m, 3H, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub> & H<sub>18</sub>), 7.15 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>16</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>18</sub>) = 7.7 Hz, 2H, H<sub>15</sub>, H<sub>19</sub>), 7.11 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.62 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,NH<sub>2</sub>) = 5.9 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 4.56 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = 5.4 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 4.43 (s, 2H, H<sub>13</sub>), 3.83 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.4 Hz, 2H, H<sub>12</sub>).

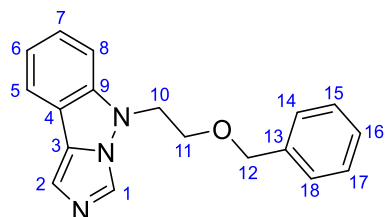
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 160.9 (CH, C<sub>1</sub>), 141.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 140.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 138.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>14</sub>), 128.1 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>18</sub>), 127.3 (CH, C<sub>17</sub>), 127.2 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>19</sub>), 126.1 (CH, C<sub>8</sub>), 121.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 120.3 (CH, C<sub>6</sub>), 120.0 (CH, C<sub>7</sub>), 110.0 (CH, C<sub>9</sub>), 71.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 68.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 48.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3262, 3035, 2865, 1631, 1533, 1499, 1387, 1220, 736, 694

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 310.1550, found: 310.1553

**Rf:** 0.20 (4:6 PE:EtOAc)

**Mp:** 112-114 °C

**5-(2-(Benzyloxy)ethyl)-5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazole****(9)**

**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 291.35 g.mol<sup>-1</sup>

A solution of *N*-((1-(2-(benzyloxy)ethyl)-1*H*-indazol-3-yl)methyl)formamide (**8**) (1.36 g, 4.39 mmol, 1.0 eq.) in a 75:25 Toluene:POCl<sub>3</sub> (22 mL) mixture was left under stirring at 110 °C for 1h30. Then the mixture was quenched dropwise on an ice-cold water solution and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired cyclised compound (1.04 g, 82%) as a beige powder.

The reaction mixture was divided in three sealed tubes.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9.59 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.99 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.93 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.66 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.57 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.34 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.19 (m, 3H, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub> & H<sub>17</sub>), 6.96-6.79 (m, 2H, H<sub>14</sub> & H<sub>18</sub>), 4.70 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 4.8 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 4.30 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 3.72 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 4.7 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

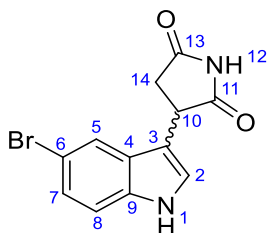
**<sup>13</sup>C DEPT 135 NMR (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 128.9 (CH, C<sub>7</sub>), 128.0 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 127.3 (CH, C<sub>16</sub>), 126.8 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 122.6 (CH, C<sub>6</sub>), 121.3 (CH, C<sub>5</sub>), 119.1 (CH, C<sub>1</sub>), 111.1 (CH, C<sub>8</sub>), 107.4 (CH, C<sub>2</sub>), 71.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 65.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 49.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3125, 3037, 2989, 2706, 2597, 1459, 1123, 813, 744, 727, 607

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O: 292.1444, found: 292.1442

**Rf:** 0.84 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 183-185 °C

**3-(5-Bromo-1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione****(10)****Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>****Molecular Weight: 291.98 g.mol<sup>-1</sup>**

To a solution of 1*H*-pyrrole-2,5-dione (300 mg, 3.10 mmol, 3.0 eq.) in acetic acid (0.93 mL) was added 5-bromo-1*H*-indole (200 mg, 1.04 mmol, 1.0 eq.). The reaction mixture was stirred at 170 °C under microwave radiations for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was neutralised to pH 7 with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was purified through flash silica gel chromatography (2:8 PE:EtOAc) to give a racemic mix of 3-(5-bromo-1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione (134 mg, 44%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.29 (s, 1H, NH<sub>12</sub>), 11.25 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 7.64 (d, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>7</sub>) = 1.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.41 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>, NH<sub>1</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.35 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.6 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.21 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>5</sub>) = 1.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.36 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14a</sub>) = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14b</sub>) = 5.9 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.17 (dd, <sup>2</sup>J(H<sub>14a</sub>,H<sub>14b</sub>) = 18.2 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>14a</sub>,H<sub>10</sub>) = 9.2 Hz, 1H, H<sub>14a</sub>), 2.80 (dd, <sup>2</sup>J(H<sub>14b</sub>,H<sub>14a</sub>) = 18.2 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>14b</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.9 Hz, 1H, H<sub>14b</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 179.7 (C<sub>q</sub>, CO), 177.9 (C<sub>q</sub>, CO), 135.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 128.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 124.8 (CH, C<sub>2</sub>), 123.8 (CH, C<sub>7</sub>), 120.9 (CH, C<sub>5</sub>), 113.7 (CH, C<sub>8</sub>), 111.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>), 110.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 38.6 (CH, C<sub>10</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>)

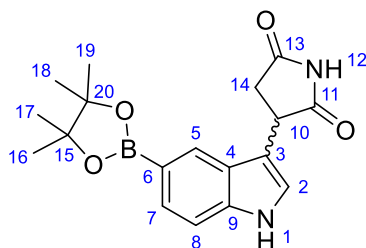
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3381, 3150, 1700, 1359, 1341, 1182, 1102, 796

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 292.9920, found: 292.9918

**Rf:** 0.13 (5:5 PE:EtOAc)

**Mp:** 208-210 °C

**3-(5-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione**  
**(11)**



**Chemical Formula:**  $C_{18}H_{21}BN_2O_4$   
**Molecular Weight:**  $340.19 \text{ g.mol}^{-1}$

To a solution of 3-(5-bromo-1H-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione (**10**) (100 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq.),  $B_2pin_2$  (130 mg, 0.51 mmol, 1.5 eq.) and KOAc (67 mg, 0.68 mmol, 2.0 eq.) in dioxane (3.5 mL) under an argon atmosphere was added  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (25 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq.). The reaction mixture was left under stirring at 90 °C for 16 h. Then the medium was cooled to room temperature and distilled water was added. An extraction was carried out three times with EtOAc. Then the combined organic layers were washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified through reverse phase chromatography (5:5  $H_2O$ :ACN) to give the desired boronic ester (50 mg, 43%) as a yellow solid.

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$**  11.31 (s, 1H,  $NH_{12}$ ), 11.16 (d,  $^3J(H_1, H_2) = 2.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $NH_1$ ), 7.86 (s, 1H,  $H_5$ ), 7.44 (dd,  $^3J(H_7, H_8) = 8.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J(H_7, H_5) = 1.1 \text{ Hz}$ , 1H,  $H_7$ ), 7.38-7.33 (m, 2H,  $H_2$  &  $H_8$ ), 4.40 (dd,  $^3J(H_{10}, H_{14a}) = 9.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J(H_{10}, H_{14b}) = 5.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $H_{10}$ ), 3.17 (dd,  $^2J(H_{14a}, H_{14b}) = 18.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J(H_{14a}, H_{10}) = 9.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $H_{14a}$ ), 2.79 (dd,  $^2J(H_{14b}, H_{14a}) = 18.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J(H_{14b}, H_{10}) = 5.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $H_{14b}$ ), 1.30 (s, 12H,  $H_{16}$ ,  $H_{17}$ ,  $H_{18}$  &  $H_{19}$ )

**$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$**  179.9 ( $C_q$ , CO), 178.0 ( $C_q$ , CO), 138.5 ( $C_q$ ,  $C_9$ ), 127.4 (CH,  $C_7$ ), 126.0 (CH,  $C_5$ ), 125.9 ( $C_q$ ,  $C_4$ ), 123.4 (CH,  $C_2$ ), 111.6 ( $2 \times C_q$ ,  $C_3$  &  $C_6$ ), 111.1 (CH,  $C_8$ ), 83.1 ( $2 \times C_q$ ,  $C_{15}$  &  $C_{20}$ ), 38.7 (CH,  $C_{10}$ ), 37.4 ( $CH_2$ ,  $C_{14}$ ), 24.8 ( $2 \times CH_3$ ), 24.7 ( $2 \times CH_3$ )

**IR (ATR diamond,  $cm^{-1}$ )  $\nu$ :** 3390, 2977, 1781, 1702, 1618, 1347, 1263, 1178, 1139, 1096, 962

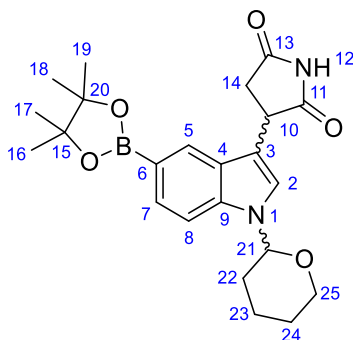
**HRMS (EI-MS):**  $m/z$  calculated for  $[M+H]^+ C_{18}H_{22}BN_2O_4$ : 341.1667, found: 341.1671

**Rf:** 0.29 (5:5  $H_2O$ /ACN)

**Mp:** > 260 °C

**3-(1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione**

**(12)**



**Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**

**Molecular Weight: 424.30 g.mol<sup>-1</sup>**

To a solution of 3-(5-bromo-1H-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione (**10**) (200 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq.) in THF (6.8 mL) were added *p*-TsOH (12 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.) and DHP (124  $\mu$ L, 1.36 mmol, 2.0 eq.). The reaction mixture was placed under an argon atmosphere and left under stirring at 70 °C for 16 h. The medium was cooled to room temperature and concentrated. Distilled water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude was purified through flash silica gel chromatography (4:6 PE:EtOAc) to give a 9:1 mix of the desired product/starting material determined by NMR analysis.

To a solution of the 9:1 mix (200 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) in dioxane (5.3 mL) placed under an argon atmosphere were added KOAc (104 mg, 1.06 mmol, 2.0 eq.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (203 mg, 0.80 mmol, 1.5 eq.) and Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (41 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.). The reaction mixture was left under stirring at 90 °C for 16 h. Then the medium was cooled to room temperature, distilled water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. Then the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified through reverse phase chromatography (3:7 H<sub>2</sub>O/ACN) to give a mix of stereoisomers (80 mg, 27% over 2 steps) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$**  11.32 (s, 1H, NH<sub>12</sub>), 7.87 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.58-7.52 (m, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>8</sub>), 7.50 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>5</sub>) = 1.1 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.62 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>22trans</sub>) = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>22cis</sub>) = 1.9 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 4.42 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14cis</sub>) = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14trans</sub>) = 5.5 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 4.00-3.88 (m, 1H, H<sub>25a</sub>), 3.79-3.67 (m, 1H, H<sub>25b</sub>), 3.15 (dd, <sup>2</sup>J(H<sub>14cis</sub>,H<sub>14trans</sub>) = 18.0 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>14cis</sub>,H<sub>10</sub>) = 9.5 Hz, 1H, H<sub>14cis</sub>), 2.83 (ddd, <sup>2</sup>J(H<sub>14trans</sub>,H<sub>14cis</sub>) = 18.0 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>14trans</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>14trans</sub>,NH<sub>12</sub>) = 2.1 Hz, 1H, H<sub>14trans</sub>), 2.16-2.03 (m, 1H, H<sub>22a</sub>), 2.01-1.94 (m, 1H, H<sub>23a</sub>), 1.92-1.86 (m, 1H, H<sub>22b</sub>), 1.81-1.68 (m, 1H, H<sub>23b</sub>), 1.58-1.52 (m, 2H, H<sub>24</sub>), 1.31 (s, 12H, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub> & H<sub>19</sub>)

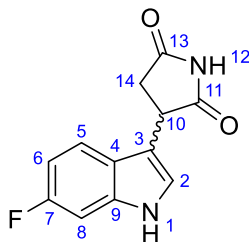
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$**  179.6 (C<sub>q</sub>, CO), 177.9 (C<sub>q</sub>, CO), 138.1 (d, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 127.8 (CH, C<sub>7</sub>), 126.7 (d, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 126.3 (CH, C<sub>5</sub>), 123.4 (CH, C<sub>2</sub>), 118.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>), 112.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 110.2 (CH, C<sub>8</sub>), 83.3 (2  $\times$  C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>20</sub>), 82.4 (d, CH, C<sub>21</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>25</sub>), 38.5 (d, CH, C<sub>10</sub>), 37.1 (d, CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>), 30.1 (d, CH<sub>2</sub>, C<sub>22</sub>), 24.8 (d, CH<sub>2</sub>, C<sub>24</sub>), 24.8 (d, 2  $\times$  CH<sub>3</sub>), 24.7 (d, 2  $\times$  CH<sub>3</sub>), 22.7 (d, CH<sub>2</sub>, C<sub>23</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ :** 2974, 2931, 2856, 1709, 1615, 1344, 1181, 1140, 1077, 1038

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 425.2242, found: 425.2248

**Rf:** 0.45 (2:8 H<sub>2</sub>O/ACN)

**Mp:** 139-141 °C

**3-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione****(13)****Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**Molecular Weight:** 232.21 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 1*H*-pyrrole-2,5-dione (646 mg, 6.66 mmol, 3.0 eq.) in acetic acid (2.2 mL) was added 6-fluoro-1*H*-indole (300 mg, 2.22 mmol, 1.0 eq.). The reaction mixture was stirred at 170 °C under microwave radiations for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was neutralised to pH 7 with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was purified through flash silica gel chromatography (2:8 PE:EtOAc) to give a racemic mix of 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione (107 mg, 21%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.29 (s, 1H, NH<sub>12</sub>), 11.09 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 7.43 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.33 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>, NH<sub>1</sub>) = 1.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.14 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 10.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.9 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.87 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.34 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14a</sub>) = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14b</sub>) = 5.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.17 (dd, <sup>2</sup>J(H<sub>14a</sub>,H<sub>14b</sub>) = 17.9 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>14a</sub>,H<sub>10</sub>) = 9.5 Hz, 1H, H<sub>14a</sub>), 2.77 (dd, <sup>2</sup>J(H<sub>14b</sub>,H<sub>14a</sub>) = 17.9 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>14b</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.4 Hz, 1H, H<sub>14b</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 179.7 (C<sub>q</sub>, CO), 177.9 (C<sub>q</sub>, CO), 158.9 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 234.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 136.3 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.7 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 123.8 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.4 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 122.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 119.6 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.4 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 111.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 107.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.5 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 97.6 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.5 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 38.8 (CH, C<sub>10</sub>), 37.2 (CH<sub>2</sub>), C<sub>14</sub>)

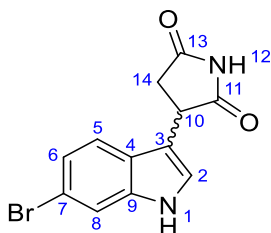
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -121.84 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3334, 1779, 1685, 1357, 1180, 1145, 798

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 233.0721, found: 233.0722

**Rf:** 0.19 (7:3 PE:EtOAc)

**Mp:** 184-186 °C

**3-(5-Bromo-1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione****(14)****Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**Molecular Weight:** 293,12 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 1*H*-pyrrole-2,5-dione (300 mg, 3.10 mmol, 3.0 eq.) in acetic acid (0.93 mL) was added 6-bromo-1*H*-indole (200 mg, 1.04 mmol, 1.0 eq.). The reaction mixture was stirred at 170 °C under microwave radiations for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was neutralised to pH 7 with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was purified through flash silica gel chromatography (2:8 PE:EtOAc) to give a racemic mix of 3-(5-bromo-1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione (157 mg, 51%) as a brown solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.28 (s, 1H, NH<sub>12</sub>), 11.17 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 7.56 (d, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.8 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.41 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.37 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>, NH<sub>1</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.14 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 1.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.34 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14a</sub>) = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14b</sub>) = 5.5 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.17 (dd, <sup>2</sup>J(H<sub>14a</sub>,H<sub>14b</sub>) = 18.0 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>14a</sub>,H<sub>10</sub>) = 9.5 Hz, 1H, H<sub>14a</sub>), 2.77 (dd, <sup>2</sup>J(H<sub>14b</sub>,H<sub>14a</sub>) = 18.0 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>14b</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.5 Hz, 1H, H<sub>14b</sub>)

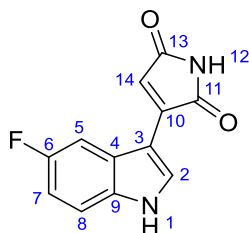
**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 179.6 (C<sub>q</sub>, CO), 177.8 (C<sub>q</sub>, CO), 137.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 125.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 124.3 (CH, C<sub>2</sub>), 121.6 (CH, C<sub>6</sub>), 120.3 (CH, C<sub>5</sub>), 114.2 (CH, C<sub>8</sub>), 114.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 111.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 38.7 (CH, C<sub>10</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3429, 2986, 2895, 1772, 1698, 1357, 1179, 800, 710, 662

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 292.9920, found: 292.9919

**Rf:** 0.13 (5:5 PE:EtOAc)

**Mp:** 129-131 °C

**3-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione****(15)****Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>****Molecular Weight: 230,20 g.mol<sup>-1</sup>**

To a solution of 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione (**1**) (100 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq.) in EtOAc (8.0 mL) was added DDQ (98 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. Then the mixture was quenched with a 10% w/v solution of sodium sulfite (10 mL). The organic phase was washed with the 10% w/v solution of sodium sulfite and brine. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:EtOAc) to give 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione (88 mg, 89%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  12.07 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 10.75 (s, 1H, NH<sub>12</sub>), 8.40 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.79 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 10.2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.52 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 4.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.10 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>5</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.86 (s, 1H, H<sub>14</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  173.3 (C<sub>q</sub>, CO), 173.1 (C<sub>q</sub>, CO), 158.3 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 234.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>), 139.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 133.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 132.4 (CH, C<sub>2</sub>), 126.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 10.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 115.8 (CH, C<sub>14</sub>), 113.6 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 9.9 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 111.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 26.0 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 105.7 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 24.6 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 105.5 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>3</sub>,F) = 4.2 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>)

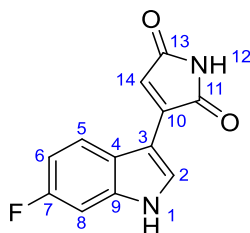
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  -121.50 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3323, 3226, 1715, 1593, 1332, 953, 835, 798

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 231.0564, found: 231.0567

**Rf:** 0.38 (5:5 PE:EtOAc)

**Mp:** > 260 °C

**3-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione****(16)**

**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 230,20 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione (**13**) (50 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.) in EtOAc (5.0 mL) was added DDQ (50 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. Then the mixture was quenched with a 10% w/v solution of sodium sulfite (10 mL). The organic phase was washed with the 10% w/v solution of sodium sulfite and brine. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:EtOAc) to give 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione (48 mg, 96%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  12.02 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 10.76 (s, 1H, NH<sub>12</sub>), 8.34 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.98 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.31 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.04 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.7 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.84 (s, 1H, H<sub>14</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  173.2 (C<sub>q</sub>, CO), 173.0 (C<sub>q</sub>, CO), 159.4 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 237.2 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 139.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 136.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 131.5 (CH, C<sub>2</sub>), 122.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 121.6 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.0 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 115.9 (CH, C<sub>14</sub>), 109.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.0 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 105.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 98.8 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.6 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

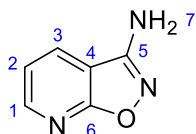
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  -119.57 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3311, 3199, 1719, 1613, 1592, 1325, 1222, 1104, 800, 776, 672

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 231.0564, found: 231.0566

**R<sub>f</sub>:** 0.40 (5:5 PE:EtOAc)

**Mp:** > 260 °C

**Isoxazolo[5,4-*b*]pyridin-3-amine****(17)**

**Chemical Formula:** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 135.13 g.mol<sup>-1</sup>

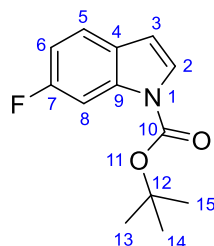
To a solution of **87** (110 mg, 0.64 mmol, 1.0 eq.) in *t*-BuOH (21 mL) was added *t*-BuOK (72 mg, 0.64 mmol, 1.0 eq.). The reaction mixture was then left under stirring at reflux for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure and water was added to the crude material before being extracted three times with EtOAc. The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. Then a purification through silica gel chromatography was carried out (4:6 PE:EtOAc) to recover the desired amino isoxazole (26 mg, 30%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8.51 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>1</sub>,H<sub>2</sub>) = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>1</sub>,H<sub>3</sub>) = 1.7 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 8.30 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>2</sub>) = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>1</sub>) = 1.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.36 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>3</sub>) = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>1</sub>) = 4.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6.64 (s, 2H, NH<sub>7</sub>)

**Rf:** 0.30 (4:6 PE:EtOAc)

Spectral data corresponded to literature values:

Wensheng, Y.; Bulger, P. G.; Maloney, K. M. *Green Chem.*, **2016**, *18*, 4941-4946

**Tert-butyl 6-fluoro-1H-indole-1-carboxylate****(18)****Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>2</sub>**Molecular Weight:** 235.26 g.mol<sup>-1</sup>

A solution of 6-fluoroindole (2.0 g, 14.81 mmol, 1.0 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) placed under an argon atmosphere was prepared. To this mixture was added a solution of Boc<sub>2</sub>O (3.88 g, 17.77 mol, 1.2 eq.), DMAP (361 mg, 2.96 mmol, 0.2 eq.) and Et<sub>3</sub>N (400 µL, 2.96 mmol, 0.2 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 mL). The reaction mixture was left under stirring at room temperature under argon for 16 h. Then the reaction was quenched by addition of distilled water and was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was then purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired protected indole (3.34 g, 96%) as a translucent oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.87 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 10.0 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.57 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>2</sub>) = 3.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.46 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.98 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.54 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>3</sub>) = 3.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.68 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 161.0 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 139.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 149.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 135.5 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 13.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 126.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 126.3 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 4.0 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 121.6 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 9.9 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 111.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.3 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 107.1 (CH, C<sub>3</sub>), 102.7 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.7 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 84.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

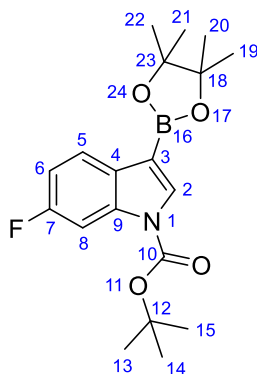
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -117.72 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2977, 1736, 1618, 1533, 1484, 1445, 1341, 1260, 1214, 1150, 1108, 1017, 994, 847, 807, 762, 713

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FNO<sub>2</sub>: 236.1081, found: 236.1083

**Rf:** 0.92 (9:1 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

***Tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(20)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BFNO<sub>4</sub>

**Molecular Weight:** 361.22 g.mol<sup>-1</sup>

[Ir(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (1.4 mg, 0.25 mol%), dtbpy (1.2 mg, 0.54 mol%) and B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (163 mg, 0.64 mmol, 0.75 eq.) were placed in a sealed tube (2-5 mL) under an argon atmosphere. Then a solution of *Tert*-butyl 6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**18**) (200 mg, 0.85 mmol, 1.0 eq.) in THF (1.7 mL) was added and the reaction mixture was placed under stirring at 80 °C for 24 h. Once the reaction mixture was cooled to room temperature, it was filtered on celite and washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Then the filtrate was recovered, concentrated *in vacuo* and purified through flash silica gel chromatography (8:2 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired boronic ester (157 mg, 51%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.97 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.89 (m, 2H, H<sub>5</sub> & H<sub>8</sub>), 7.01 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.66 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>), 1.37 (s, 12H, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub> & H<sub>22</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 161.0 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 239.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 149.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 136.4 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 13.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 135.5 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.5 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 129.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 123.4 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 9.8 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 111.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 23.8 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 102.4 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.6 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 84.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 84.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 83.6 (2 × C<sub>q</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>23</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>), 25.0 (4 × CH<sub>3</sub>, C<sub>19</sub>, C<sub>20</sub>, C<sub>21</sub> & C<sub>22</sub>)

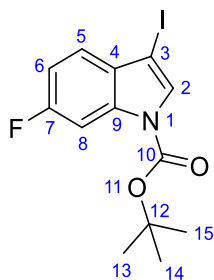
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -117.89 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2977, 2901, 1742, 1560, 1319, 1255, 1211, 1138, 1105, 1049, 854

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>BFNO<sub>4</sub>: 362.1933, found: 362.1937

**Rf:** 0.28 (8:2 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 131-133 °C

***Tert*-butyl 6-fluoro-3-iodo-1*H*-indole-1-carboxylate****(21)****Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>FI<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**Molecular Weight:** 361.15 g.mol<sup>-1</sup>

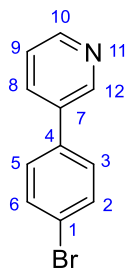
To a solution of 6-fluoroindole (500 mg, 3.70 mmol, 1.0 eq.) and KOH (519 mg, 9.25 mmol, 2.5 eq.) in DMF (6.0 mL) was added dropwise a solution of I<sub>2</sub> (210 µL, 4.07 mmol, 1.1 eq.) in DMF (6.0 mL). The reaction mixture was left under stirring at room temperature for 16 h. Then distilled water (100 mL) containing sodium metabisulfite (2 g, 2%) and ammonia (1 mL, 3%). Then the mixture was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* in the dark.

The crude was then dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) and DMAP (90 mg, 0.74 mmol, 0.2 eq.), Et<sub>3</sub>N (100 µL, 0.74 mmol, 0.2 eq.) and Boc<sub>2</sub>O (968 mg, 4.44 mmol, 1.2 eq.) were added. The reaction mixture was left under stirring at room temperature for 16 h in the dark. Then sat. ammonium chloride and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added to the mixture in order to quench the reaction. An extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* in the dark. The crude material was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to give the desired but very unstable product (382 mg, 30%) as a brown solid which was directly engaged in the next step because of its instability.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.42 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 10.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.23 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.85 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.60 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.23 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**R<sub>f</sub>:** 0.57 (100% PE)

**3-(4-Bromophenyl)pyridine**  
(22)



**Chemical Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>BrN  
**Molecular Weight:** 234.10 g.mol<sup>-1</sup>

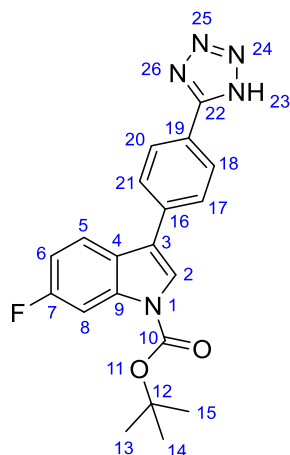
To a solution of pyridin-3-ylboronic acid (100 mg, 0.81 mmol, 1.0 eq.) and 1,4-dibromobenzene (459 mg, 1.94 mmol, 2.4 eq.) in dioxane (10.8 mL) placed under an argon atmosphere were added Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (46 mg, 0.04 mmol, 0.05 eq.). Then a solution of Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (528 mg, 1.62 mmol, 2.0 eq.) was added and the reaction mixture was left under stirring at 90 °C for 16 h. Then the mixture was cooled down to room temperature, distilled water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified through flash silica gel chromatography (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired halogenated product (50 mg, 26%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**  $\delta$  8.77 (d, <sup>4</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.1 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 8.52 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>9</sub>) = 5.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>8</sub>) = 1.6 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 8.06 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>9</sub>) = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>12</sub>) = 2.4 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>10</sub>) = 1.6 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.66-7.59 (m, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>6</sub>), 7.59-7.53 (m, 2H, H<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>), 7.50 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>10</sub>) = 4.9 Hz, <sup>5</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>12</sub>) = 0.9 Hz, 1H, H<sub>9</sub>)

**Rf:** 0.31 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

Spectral data corresponded to literature values:

Yu Tang and Scott J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9230-9235

***Tert*-butyl 3-(4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate****(23)****Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>****Molecular Weight: 379.40 g.mol<sup>-1</sup>**

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 5-(4-bromophenyl)-1*H*-tetrazole (200 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (513 mg, 1.42 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (29 mg, 0.04 mmol, 0.05 eq.), SPhos (37 mg, 0.09 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (660 mg, 3.1 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 11.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired product (200 mg, 59%) as a brown solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8.15 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 8.03 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.96–7.84 (m, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.61–7.43 (m, 1H, NH<sub>23</sub>), 7.22 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 9.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.65 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 160.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 239.2 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 155.7 (C<sub>q</sub>), 148.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 135.5 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 135.0 (C<sub>q</sub>), 128.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 127.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 124.4 (C<sub>q</sub>), 124.3 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.2 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 123.9 (C<sub>q</sub>), 121.3 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.3 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 120.0 (C<sub>q</sub>), 111.4 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 23.7 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 102.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.4 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 84.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 27.6 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -116.67 (1 × F)

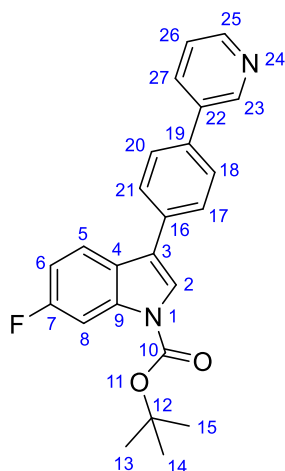
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2992, 2859, 1733, 1615, 1563, 1448, 1375, 1287, 1253, 1220, 1153, 1141, 1105, 965, 850, 813

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 380.1517, found: 380.1520

**Rf:** 0.12 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 223-225 °C

***Tert*-butyl 6-fluoro-3-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(24)**



**Chemical Formula:** C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 388.44 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 3-(4-bromophenyl)pyridine (**22**) (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (123 mg, 0.34 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq.), SPhos (8 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (158 mg, 0.74 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 2.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (3:7 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired product (63 mg, 78%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.92 (s, 1H, H<sub>23</sub>), 8.62 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>25</sub>,H<sub>26</sub>) = 5.0 Hz, 1H, H<sub>25</sub>), 7.95 (m, 2H, H<sub>8</sub> & H<sub>27</sub>), 7.73 (m, 6H, H<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>20</sub> & H<sub>21</sub>), 7.40 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>26</sub>,H<sub>27</sub>) = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>26</sub>,H<sub>25</sub>) = 4.8 Hz, 1H, H<sub>26</sub>), 7.07 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.71 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  167.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 161.3 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 241.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 149.6 (C<sub>q</sub>), 148.8 (CH, C<sub>25</sub>), 148.4 (CH, C<sub>23</sub>), 136.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 136.3 (C<sub>q</sub>), 134.3 (CH, C<sub>27</sub>), 133.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 128.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 125.3 (C<sub>q</sub>), 123.8 (CH, C<sub>26</sub>), 123.3 (CH, C<sub>2</sub>), 121.5 (C<sub>q</sub>), 120.7 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 9.7 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 111.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 103.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.6 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 84.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.4 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

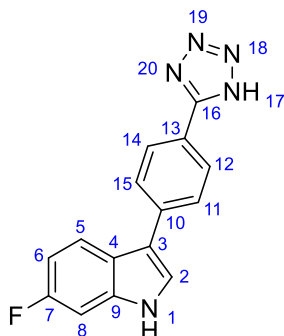
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -116.87 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2983, 2928, 1736, 1621, 1569, 1484, 1448, 1375, 1281, 1253, 1214, 1159, 859, 798

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 389.1660, found: 389.1659

**Rf:** 0.31 (3:7 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 133-135 °C

**3-(4-(1*H*-Tetrazol-5-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole****(25)**

**Chemical Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>5</sub>  
**Molecular Weight:** 279.28 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of *tert*-butyl 3-(4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**23**) (50 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) in a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH mixture (3:1, 1.3 mL) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54 mg, 0.39 mmol, 3.0 eq.). Then the reaction mixture was left under stirring for 16 h at room temperature. The media was quenched with distilled water and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired product (36 mg, 100%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 8.07 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>15</sub>) = 8.1 Hz, 2H, H<sub>12</sub> & H<sub>14</sub>), 7.91-7.80 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>11</sub> & H<sub>15</sub>), 7.59 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.14 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.92 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 9.2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 161.5 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 236.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 140.4 (C<sub>q</sub>), 139.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 128.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>12</sub> & C<sub>14</sub>), 128.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>15</sub>), 128.7 (C<sub>q</sub>) 125.3 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.2 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 123.9 (C<sub>q</sub>), 123.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 121.5 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.0 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 117.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 109.7 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.6 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 99.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.9 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

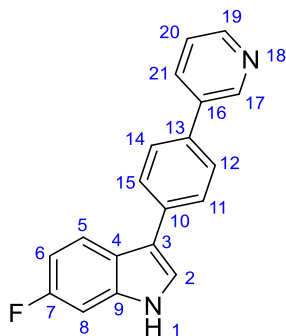
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ -123.66 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3326, 2922, 2850, 1621, 1545, 1457, 1238, 1147, 968, 850, 801

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>5</sub>: 280.0993, found: 280.0992

**Rf:** 0.11 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 240-242 °C

**6-Fluoro-3-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)-1H-indole****(26)**

**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 288.33 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)-1H-indole-1-carboxylate (**24**) (55 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (280 µL) at 0 °C was added dropwise trifluoroacetic acid (60 µL). Then the reaction mixture was allowed to reach room temperature and was left under stirring for 16 h. The media was quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired product (30 mg, 75%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.49 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 8.95 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 8.57 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>20</sub>) = 4.7 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 8.12 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>4</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>19</sub>) = 1.9 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 7.90 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.85–7.77 (m, 5H, H<sub>2</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>), 7.50 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>19</sub>) = 4.8 Hz, 1H, H<sub>20</sub>), 7.24 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.98 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 9.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 158.8 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 235.2 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 148.2 (CH, C<sub>19</sub>), 147.4 (CH, C<sub>17</sub>), 136.9 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 135.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 135.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 133.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 133.7 (CH, C<sub>21</sub>), 127.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 127.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 124.4 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.2 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 123.8 (CH, C<sub>20</sub>), 121.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 120.2 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.2 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 115.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 108.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 97.9 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.3 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -121.56 (1 × F)

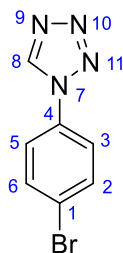
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3059, 2925, 2850, 1615, 1557, 1545, 1448, 1238, 1156, 962, 844, 789, 707, 607

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>: 289.1136, found: 289.1136

**Rf:** 0.21 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 219-221 °C

**1-(4-Bromophenyl)-1H-tetrazole**  
(27)



**Chemical Formula:**  $C_7H_5BrN_4$   
**Molecular Weight:**  $225.05 \text{ g.mol}^{-1}$

To a solution of 4-bromoaniline (200 mg, 1.17 mol, 1.0 eq.) in acetic acid (1.2 mL) was added dropwise trimethyl orthoformate (153  $\mu\text{L}$ , 1.40 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was left under stirring at room temperature for 1 h. Then sodium azide (129 mg, 1.99 mmol, 1.7 eq.) was added and the mixture was left under stirring for 2 more hours at 80 °C. Then the medium was cooled to room temperature and a 1:4 mixture of 6N HCl/H<sub>2</sub>O (0.40 mL/1.2 mL) was added. The round bottom flask was placed into an ice water bath and sodium nitrite (65 mg, 0.94 mmol, 0.8 eq.) was added batchwise. The mixture was left under stirring at 0 °C for 1 h. To finish, the precipitate which was formed during the reaction was filtered off and washed with distilled water and dried to give the desired tetrazole (233 mg, 89%) as a grey solid.

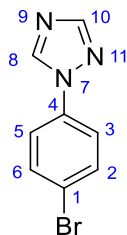
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.98 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7.78-7.68 (m, 2H, H<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>), 7.68-7.55 (m, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>6</sub>)

**Rf:** 0.31 (8:2 PE:EtOAc)

Spectral data corresponded to literature values:

F. Verma et al., *Green Chem.* **2018**, *20*, 3783-3789

**1-(4-Bromophenyl)-1*H*-1,2,4-triazole**  
**(28)**



**Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>3</sub>**  
**Molecular Weight: 224.06 g.mol<sup>-1</sup>**

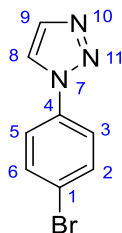
To a solution of 1-bromo-4-iodobenzene (350 mg, 1.24 mmol, 1.0 eq.) in dimethyl sulfoxide (1.4 mL) placed under an argon atmosphere were added 1*H*-1,2,4-triazole (86 mg, 1.24 mmol, 1.0 eq.), CuI (23 mg, 0.12 mmol, 0.1 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (526 mg, 2.48 mmol, 2.0 eq.) and (*R,R*)-trans-*N,N*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (19  $\mu$ L, 0.12 mmol, 0.1 eq.). The reaction mixture was placed under stirring at 140 °C for 30 min and then at 160 °C for 30 min, both under microwave radiations. Then the reaction mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give the desired compound (129 mg, 47%) as a white powder.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.55 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 8.11 (s, 1H, H<sub>10</sub>), 7.64 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>2</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 9.1 Hz, 2H, H<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>), 7.57 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>3</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 9.2 Hz, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>6</sub>)

**R<sub>f</sub>:** 0.20 (6:4 PE:EtOAc)

Spectral data corresponded to literature values:

Dean A. Wacker *et al.*, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 7499–7508

**1-(4-Bromophenyl)-1H-1,2,3-triazole****(29)**

**Chemical Formula:**  $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrN}_3$   
**Molecular Weight:**  $224.06 \text{ g.mol}^{-1}$

To a solution of 1-azido-4-bromobenzene (68 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq.) in methanol (1.8 mL) and distilled water (1.8 mL) were added  $\text{CuSO}_4$  (11 mg, 0.07 mmol, 0.2 eq.), sodium ascorbate (28 mg, 0.14 mmol, 0.4 eq.), trimethylsilylacetylene (58  $\mu\text{L}$ , 0.42 mmol, 1.2 eq.) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (58 mg, 0.42 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was left under stirring at room temperature for 24 h in a sealed tube. Then  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added and an extraction was carried out three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were washed with  $\text{NH}_4\text{OH}$  5% and distilled water, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Then the crude material was purified through flash silica gel chromatography (6:4 PE:EtOAc) to give the desired triazole (54 mg, 69%) as a white solid.

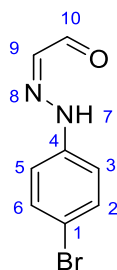
**$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.98 (d,  $^3J(\text{H}_8, \text{H}_9) = 1.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.84 (d,  $^3J(\text{H}_9, \text{H}_8) = 1.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_9$ ), 7.64 (m, 4H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$  &  $\text{H}_6$ )

**Rf:** 0.5 (6:4 PE:EtOAc)

Spectral data corresponded to literature values:

Sarah J.M. Patterson *et al.* *Tetrahedron Lett.*, **2020**, 61, 152483-152486

**(Z)-2-(2-(4-Bromophenyl)hydrazineylidene)acetaldehyde**  
**(30)**



**Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O**  
**Molecular Weight: 227.06 g.mol<sup>-1</sup>**

To a solution of (4-bromophenyl)hydrazine hydrochloride (500 mg, 2.23 mmol, 1.0 eq.) and NaOAc (220 mg, 2.67 mmol, 1.2 eq.) in water (9 mL) was added dropwise a solution of glyoxal [40%] (1.0 mL, 8.94 mmol, 4.0 eq.) in water (4.5 mL). The reaction mixture was left under stirring at room temperature for 1 h. Then the media was filtered on a sintered funnel, washed with water and dried to give the desired aldehyde (410 mg, 76%) as a brown solid.

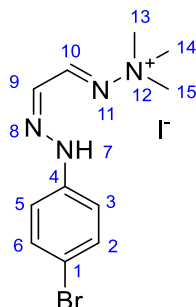
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  9.61 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>9</sub>) = 7.6 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 8.56 (s, 1H, NH<sub>7</sub>), 7.46 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>3</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.8 Hz, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>6</sub>), 7.23 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>10</sub>) = 8.1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.10 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>2</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.8 Hz, 2H, H<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>)

**Rf:** 0.34 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

Spectral data corresponded to literature values:

Cheng-yi Chen *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 548-551

**(E)-2-((Z)-2-(2-(4-Bromophenyl)hydrazineylidene)ethylidene)-1,1,1-trimethylhydrazin-1-ium iodide**  
**(31)**



**Chemical Formula:**  $C_{11}H_{16}BrIN_4$   
**Molecular Weight:** 411.09 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of (Z)-2-(2-(4-bromophenyl)hydrazineylidene)acetaldehyde (**30**) (350 mg, 1.46 mmol, 1.0 eq.) in 5:5 toluene:MeOH mixture (7.2 mL) was added dropwise 1,1-dimethylhydrazine (133  $\mu$ L, 1.75 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was left under stirring at room temperature for 1 h and quenched with water. Then the media was filtered on a sintered funnel, washed with water and dried. The solid cake was then dissolved in acetonitrile (3.7 mL) and MeI (182  $\mu$ L, 2.92 mmol, 2.0 eq.) was added dropwise to the solution. The reaction mixture was left under stirring at room temperature for 16 h. Then EtOAc was added to the media which was then filtered on a sintered funnel. The precipitate was washed with EtOAc and dried to give the desired iodide salt (233 mg, 39%) as a yellow solid.

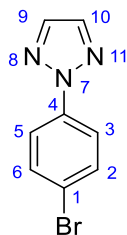
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  11.76 (s, 1H, NH<sub>7</sub>), 8.70 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>9</sub>) = 8.0 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.59 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>10</sub>) = 8.0 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.51 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>3</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.9 Hz, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>6</sub>), 7.11 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>2</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.9 Hz, 2H, H<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>), 3.44 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  162.8 (CH, C<sub>10</sub>), 142.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 132.2 (2  $\times$  CH<sub>Ar</sub>, C<sub>2</sub> & C<sub>6</sub>), 130.4 (CH, C<sub>9</sub>), 115.3 (2  $\times$  CH<sub>Ar</sub>, C<sub>3</sub> & C<sub>5</sub>), 113.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>1</sub>), 55.0 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3217, 3177, 3019, 1655, 1537, 1516, 1484, 1369, 1259, 1143, 870, 817

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>4</sub>: 283.0553, found: 283.0558

**Mp:** 152-154 °C

**2-(4-Bromophenyl)-2H-1,2,3-triazole****(32)**

**Chemical Formula:** C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 224.06 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of (*E*)-2-((*Z*)-2-(2-(4-bromophenyl)hydrazineylidene)ethylidene)-1,1,1-trimethylhydrazin-1-ium iodide (**31**) (200 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) in DMF (1.6 mL) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (135 mg, 0.98 mmol, 2.0 eq.). The reaction mixture was left under stirring at 50 °C for 4 h. Then the media was diluted with EtOAc and water and was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified through silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to give the desired 1,2,3-triazole (62 mg, 57%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8.16 (s, 2H, H<sub>9</sub> & H<sub>10</sub>), 8.02–7.94 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.81–7.73 (m, 2H<sub>Ar</sub>)

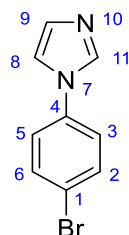
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 138.8 (C<sub>q</sub>), 137.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>9</sub> & C<sub>10</sub>), 133.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 120.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 120.8 (C<sub>q</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3156, 3095, 3004, 1587, 1538, 1481, 1363, 1278, 1181, 1174, 1065, 819

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>3</sub>: 223.9818, found: 223.9822

**Rf:** 0.56 (9:1 PE:EtOAc)

**Mp:** 249-251 °C

**1-(4-Bromophenyl)-1*H*-imidazole****(33)**

**Chemical Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 223.07 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 1-bromo-4-fluorobenzene (320  $\mu$ L, 2.94 mmol, 2.0 eq.) in DMF (15 mL) were added 1*H*-imidazole (100 mg, 1.47 mmol, 1.0 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.56 g, 7.35 mmol, 5.0 eq.). The reaction mixture was placed under an argon atmosphere and left under stirring at 190 °C for 1 h under microwave radiations. Then the reaction mixture was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified through flash silica gel chromatography (4:6 PE:EtOAc) to give the desired imidazole derivative (251 mg, 77%) as a beige solid.

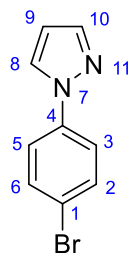
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8.28 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 7.76 (s, 1H, H<sub>8</sub> or H<sub>9</sub>), 7.71 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>Ar</sub>,H<sub>Ar</sub>) = 8.9 Hz, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>6</sub> or H<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>), 7.64 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>Ar</sub>,H<sub>Ar</sub>) = 8.9 Hz, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>6</sub> or H<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>), 7.11 (s, 1H, H<sub>8</sub> or H<sub>9</sub>)

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (4:6 EP/EtOAc)

Spectral data corresponded to literature values:

Frederik Diness and David P. Fairlie, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8012-8016

Li Wang and Zhen-Chu Chen, *J. Chem. Res.* **2000**, 8, 367-369

**1-(4-Bromophenyl)-1H-pyrazole****(34)**

**Chemical Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 223.07 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 1-bromo-4-fluorobenzene (320  $\mu$ L, 2.94 mmol, 2.0 eq.) in DMF (15 mL) were added 1H-pyrazole (100 mg, 1.47 mmol, 1.0 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.56 g, 7.35 mmol, 5.0 eq.). The reaction mixture was placed under an argon atmosphere and left under stirring at 190 °C for 1 h under microwave radiations. Then the reaction mixture was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to give the desired imidazole derivative (272 mg, 83%) as a white solid.

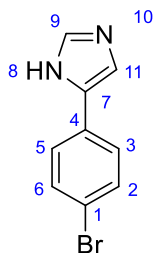
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.90 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>9</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.72 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>9</sub>) = 1.8 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.58 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub> & H<sub>6</sub>), 6.48 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.5 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>10</sub>) = 1.8 Hz, 1H, H<sub>9</sub>)

**Rf:** 0.75 (9:1 PE:EtOAc)

Spectral data corresponded to literature values:

Frederik Diness and David P. Fairlie, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8012-8016

Evgeniya Vorobyeva et al. *ACS Catal.* 2020, 10, 11069–11080

**4-(4-Bromophenyl)-1*H*-imidazole****(35)**

**Chemical Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 223.07 g.mol<sup>-1</sup>

2-Bromo-1-(4-bromophenyl)ethan-1-one (250 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in formamide (1.0 mL) and the reaction mixture was left under stirring at 140 °C for 24 h. Once the mixture was cooled to room temperature, a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> was added and it was extracted three times with EtOAc. Then the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified through flash silica gel chromatography (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired product (146 mg, 72%) as a brown solid.

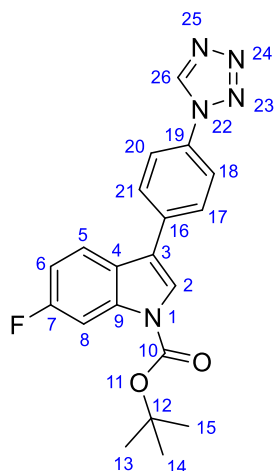
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.23 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>9</sub>) = 13.1 Hz, 1H, NH<sub>8</sub>), 7.70 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 7.61 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>2</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.5 Hz, 2H, H<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>), 7.49 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>3</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.5 Hz, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>6</sub>), 7.33 (s, 1H, H<sub>9</sub>)

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

Spectral data corresponded to literature values:

Mortensen Deborah S. *et al. Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 6793-6799

***Tert*-butyl 3-(4-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(36)**



**Chemical Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 379.40 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 1-(4-bromophenyl)-1*H*-tetrazole (**27**) (100 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (260 mg, 0.72 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq.), SPhos (16 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (336 mg, 1.58 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 5.4 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (8:2 PE:EtOAc) to give the desired product (167 mg, 98%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 9.01 (s, 1H, H<sub>26</sub>), 7.94 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.83–7.76 (m, 4H, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>20</sub> & H<sub>21</sub>), 7.75 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.68 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.06 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.68 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 161.3 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 241.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 149.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 140.5 (CH, C<sub>26</sub>), 136.0 (2 × C<sub>q</sub>), 132.8 (C<sub>q</sub>), 129.5 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 124.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 123.9 (CH, C<sub>2</sub>), 121.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 120.4 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.5 Hz, C<sub>q</sub> & CH, C<sub>5</sub>), 111.8 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.3 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 103.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.6 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 85.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -116.22 (1 × F)

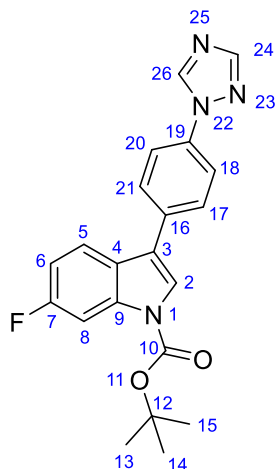
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3126, 2995, 2367, 1346, 1727, 1448, 1375, 1277, 1215, 1152, 1089, 847, 805, 765

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 380.1517, found: 380.1517

**Rf:** 0.21 (8:2 PE:EtOAc)

**Mp:** 175-177 °C

***Tert*-butyl 3-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(37)**



**Chemical Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

**Molecular Weight:** 378.41 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 1-(4-bromophenyl)-1*H*-1,2,4-triazole (**28**) (80 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (210 mg, 0.58 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq.), SPhos (15 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (268 mg, 1.26 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 4.3 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (6:4 PE:EtOAc) to give the desired product (118 mg, 87%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.60 (s, 1H, H<sub>24</sub> or H<sub>26</sub>), 8.13 (s, 1H, H<sub>24</sub> or H<sub>26</sub>), 7.94 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 10.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.79–7.71 (m, 5H, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub> & H<sub>2</sub>), 7.69 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.05 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.69 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 161.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 241.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 152.8 (CH, C<sub>24</sub> or C<sub>26</sub>), 149.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 140.9 (CH, C<sub>24</sub> or C<sub>26</sub>), 136.3 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 136.1 (C<sub>q</sub>), 133.8 (C<sub>q</sub>), 129.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 125.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 123.5 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.8 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 120.7 (C<sub>q</sub>), 120.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 120.5 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 9.9 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 111.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 103.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.6 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 84.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -116.53 (1 × F)

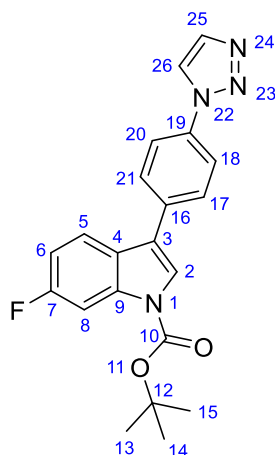
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2897, 1724, 1373, 1214, 1150, 1140, 1102, 862, 840, 803, 671

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 379.1565, found: 379.1567

**R<sub>f</sub>:** 0.32 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 135-137 °C

***Tert*-butyl 3-(4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(38)**



**Chemical Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 378.41 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 1-(4-bromophenyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**29**) (54 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (137 mg, 0.38 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (9 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq.), SPhos (10 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (179 mg, 0.84 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 2.9 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (6:4 PE:EtOAc) to give the desired product (80 mg, 88%) as a white powder.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.05 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>25</sub>,H<sub>26</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 7.96 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 10.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.89 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>25</sub>,H<sub>26</sub>) = 1.1 Hz, 1H, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 7.88–7.83 (m, 2H, 2 × H<sub>Ar</sub>), 7.80–7.74 (m, 3H, 2 × H<sub>Ar</sub> & H<sub>2</sub>), 7.72 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.08 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.71 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 161.3 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 241.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 149.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 136.3 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 13.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 136.1 (C<sub>q</sub>), 134.7 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 134.5 (C<sub>q</sub>), 129.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 125.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 123.6 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.7 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 121.7 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 121.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 120.8 (C<sub>q</sub>), 120.5 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 9.9 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 111.6 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 103.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.6 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 84.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -116.52 (1 × F)

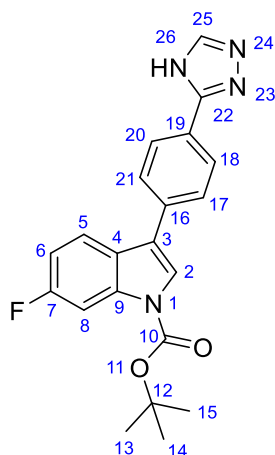
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2995, 2898, 1736, 1575, 1484, 1445, 1369, 1263, 1232, 1157, 1104, 1029, 968, 850, 762

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 379.1565, found: 379.1569

**Rf:** 0.49 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 133-135 °C

***Tert*-butyl 3-(4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate  
(40)**



**Chemical Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 378.41 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 3-(4-bromophenyl)-4*H*-1,2,4-triazole (100 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (260 mg, 0.72 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (18 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq.), SPhos (20 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (336 mg, 1.58 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 5.4 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (4:6 PE:EtOAc) to give the desired product (139 mg, 82%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 14.24 (s, 1H, NH<sub>26</sub>), 8.46 (s, 1H, H<sub>25</sub>), 8.14 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>Ar</sub>, H<sub>Ar</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.99 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.91 (m, 2H, H<sub>5</sub> & H<sub>8</sub>), 7.83 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>Ar</sub>, H<sub>Ar</sub>) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.22 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>, F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>, H<sub>5</sub>) = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.66 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 160.7 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>, F) = 238.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 154.6 (C<sub>q</sub>), 149.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 136.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>, F) = 13.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 134.0 (C<sub>q</sub>), 132.3 (C<sub>q</sub>), 128.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 126.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 125.0 (C<sub>q</sub>), 124.3 (CH, C<sub>2</sub>), 121.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>, F) = 10.0 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 120.9 (C<sub>q</sub>), 111.8 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>, F) = 23.8 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 102.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>, F) = 28.5 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 85.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.1 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -116.78 (1 × F)

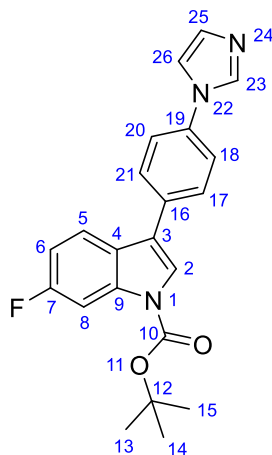
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3007, 2783, 1727, 1615, 1560, 1472, 1442, 1372, 1281, 1253, 1217, 1153, 1099, 965, 804

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 379.1565, found: 379.1560

**Rf:** 0.17 (4:6 PE:EtOAc)

**Mp:** 199-201 °C

***Tert*-butyl 3-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(41)**



**Chemical Formula:** C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 377.42 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 1-(4-bromophenyl)-1*H*-imidazole (**33**) (100 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (260 mg, 0.72 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq.), SPhos (21 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (336 mg, 1.58 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 5.4 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give the desired product (160 mg, 94%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.96 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 10.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.91 (s, 1H, H<sub>23</sub>), 7.77–7.67 (m, 4H, 2 × H<sub>Ar</sub>, H<sub>2</sub> & H<sub>5</sub>), 7.50 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>Ar</sub>,H<sub>Ar</sub>) = 8.4 Hz, 2H, 2 × H<sub>Ar</sub>), 7.34 (s, 1H, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 7.25 (s, 1H, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 7.07 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.71 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  161.3 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 241.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 149.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 136.6 (C<sub>q</sub>), 135.8 (CH, C<sub>23</sub>), 133.2 (C<sub>q</sub>), 130.8 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 129.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 125.1 (C<sub>q</sub>), 123.4 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.4 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 122.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 120.9 (C<sub>q</sub>), 120.5 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.1 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 118.4 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 111.6 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 103.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.3 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 84.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -116.60 (1 × F)

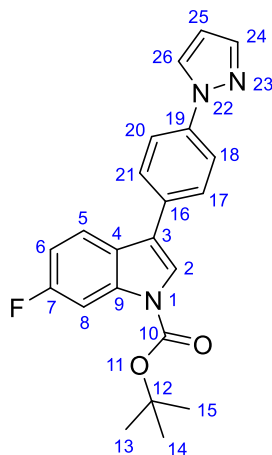
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3099, 2981, 2362, 1738, 1371, 1254, 1207, 1151, 1141, 1055, 847, 813, 765, 660

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 378.1612, found: 378.1617

**Rf:** 0.25 (EtOAc)

**Mp:** 152-154 °C

***Tert*-butyl 3-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(42)**



**Chemical Formula:** C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 377.42 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 1-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrazole (**34**) (100 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (260 mg, 0.72 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq.), SPhos (21 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (336 mg, 1.58 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 5.4 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to give the desired product (152 mg, 89%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.02–7.92 (m, 2H, H<sub>8</sub> & H<sub>24</sub> or H<sub>26</sub>), 7.81–7.75 (m, 3H, 2 × H<sub>Ar</sub> & H<sub>24</sub> or H<sub>26</sub>), 7.74–7.65 (m, 4H, 2 × H<sub>Ar</sub>, H<sub>2</sub> & H<sub>5</sub>), 7.05 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.49 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>25</sub>,H<sub>24</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>25</sub>,H<sub>26</sub>) = 2.1 Hz, 1H, H<sub>25</sub>), 1.70 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  161.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 240.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 149.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 141.3 (CH, C<sub>24</sub> or C<sub>26</sub>), 139.4 (C<sub>q</sub>), 136.2 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 131.8 (C<sub>q</sub>), 128.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 126.8 (CH, C<sub>24</sub> or C<sub>26</sub>), 125.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 123.1 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.7 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 121.2 (C<sub>q</sub>), 120.6 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.0 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 119.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 111.4 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 107.9 (CH, C<sub>25</sub>), 103.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.6 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 84.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -121.55 (1 × F)

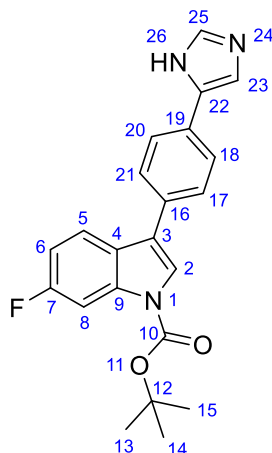
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2983, 2934, 1729, 1445, 1368, 1237, 1151, 1102, 968, 938, 846, 803, 753

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 378.1612, found: 378.1613

**Rf:** 0.24 (9:1 PE:EtOAc)

**Mp:** 98-100 °C

***Tert*-butyl 3-(4-(1*H*-imidazol-5-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(43)**



**Chemical Formula:** C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 377.42 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 5-(4-bromophenyl)-1*H*-imidazole (**35**) (100 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (260 mg, 0.72 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq.), SPhos (21 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (336 mg, 1.58 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 5.4 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired product (147 mg, 86%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 7.92 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 10.2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.85–7.74 (m, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>21</sub> & H<sub>25</sub>), 7.66 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.1 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.48 (s, 1H, H<sub>23</sub>), 7.09 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.71 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 162.4 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 239.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 150.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 137.2 (C<sub>q</sub>), 133.1 (C<sub>q</sub>), 129.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 126.6 (C<sub>q</sub>), 126.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 123.9 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.6 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 123.1 (C<sub>q</sub>), 122.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 9.9 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 112.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.3 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 103.4 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.9 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 85.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.4 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ -119.30 (1 × F)

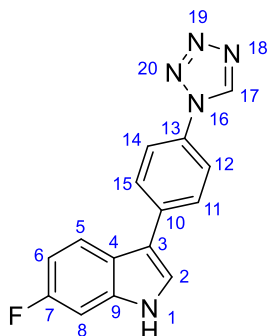
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3001, 2628, 1727, 1451, 1379, 1216, 1159, 1038, 968, 850, 805, 766

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 378.1612, found: 378.1617

**R<sub>f</sub>:** 0.63 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 209–211 °C

**3-(4-(1*H*-Tetrazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole**  
**(44)**



**Chemical Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>5</sub>  
**Molecular Weight:** 279.28 g.mol<sup>-1</sup>

In a sealed tube was placed *tert*-butyl 3-(4-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**36**) (43 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.) under an argon atmosphere. The moiety was then heated at 180 °C for 5 min. The media was then cooled to room temperature and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (4:6 PE:EtOAc) to give the desired product (16 mg, 52%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.59 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 10.12 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 7.98–7.89 (m, 5H, H<sub>5</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>), 7.88 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,NH<sub>1</sub>) = 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.26 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.00 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 9.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 158.9 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 235.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 142.1 (CH, C<sub>17</sub>), 137.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 137.0 (C<sub>q</sub>), 131.0 (C<sub>q</sub>), 127.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 125.2 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.3 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 121.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 121.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 120.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.2 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 114.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 108.4 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.3 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 98.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.4 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

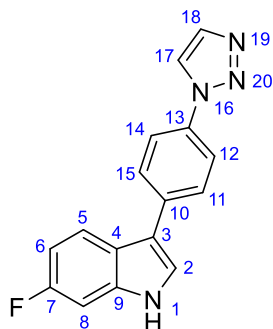
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -121.29 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3238, 2916, 1608, 1545, 1457, 1442, 1241, 1211, 1147, 1093, 968, 833, 798, 606

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>5</sub>: 280.0993, found: 280.0993

**Rf:** 0.08 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 219-221 °C

**3-(4-(1*H*-1,2,3-Triazole-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole****(45)**

**Chemical Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 278.29 g.mol<sup>-1</sup>

In a sealed tube was placed *tert*-butyl 3-(4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**38**) (52 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.) under an argon atmosphere. The moiety was then heated at 180 °C for 5 min. The media was then cooled to room temperature and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (4:6 PE:EtOAc) to give the desired product (30 mg, 77%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 8.45 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>17</sub>), 7.88 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>18</sub>), 7.85-7.78 (m, 5H, H<sub>5</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>), 7.54 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.14 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.90 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 9.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 161.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 236.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 138.7 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 138.3 (C<sub>q</sub>), 135.7 (C<sub>q</sub>), 135.1 (CH, C<sub>18</sub>), 128.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 124.8 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.3 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 123.9 (CH, C<sub>17</sub>), 123.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 122.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 121.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.1 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 116.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 109.4 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.6 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 98.7 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 26.0 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

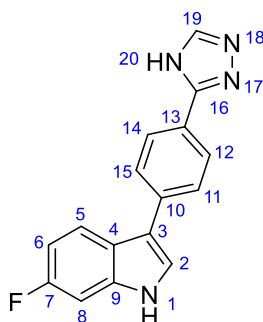
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ -123.57 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3183, 2928, 2850, 1548, 1460, 1338, 1225, 1145, 1039, 967, 840, 799, 778

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>4</sub>: 279.1041, found: 279.1045

**R<sub>f</sub>:** 0.47 (4:6 PE:EtOAc)

**Mp:** 173-175 °C

**3-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-yl)phenyl)-6-fluoro-1H-indole****(46)**

**Chemical Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 278.29 g.mol<sup>-1</sup>

In a sealed tube was placed *tert*-butyl 3-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-6-fluoro-1H-indole-1-carboxylate (**40**) (70 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.) under an argon atmosphere. The moiety was then heated at 180 °C for 5 min. The media was then cooled to room temperature and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (4:6 PE:EtOAc) to give the desired product (32 mg, 60%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 14.05 (s, 1H, NH<sub>20</sub>), 11.48 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 8.62 (s, 1H, H<sub>19</sub>), 8.12-8.01 (m, 2H, 2 × H<sub>Ar</sub>), 7.92 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.86 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,NH<sub>1</sub>) = 9.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.78 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>Ar</sub>,H<sub>Ar</sub>) = 6.8 Hz, 2H, 2 × H<sub>Ar</sub>), 7.24 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.9 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.98 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 9.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 158.8 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 235.2 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 151.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 144.4 (CH, C<sub>19</sub>), 137.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 8.7 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 135.9 (C<sub>q</sub>), 128.5 (C<sub>q</sub>), 126.6 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 5.9 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 126.5 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 126.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 121.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 120.3 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 9.4 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 115.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 108.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 25.4 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 97.9 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 23.6 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

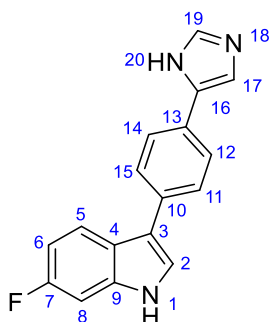
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -121.59 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3244, 2931, 2853, 2364, 1621, 1578, 1466, 1454, 1411, 1235, 1147, 1117, 1096, 971, 901, 841, 798, 756, 719, 668

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>4</sub>: 279.1051, found: 279.1040

**R<sub>f</sub>:** 0.16 (4:6 PE:EtOAc)

**Mp:** > 260 °C

**3-(4-(1*H*-imidazol-5-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole****(47)**

**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 277.30 g.mol<sup>-1</sup>

In a sealed tube was placed *tert*-butyl 3-(4-(1*H*-imidazol-5-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**43**) (51 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.) under an argon atmosphere. The moiety was then heated at 200 °C for 5 min. The media was then cooled to room temperature and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired product (35 mg, 90%) as a brown solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 7.82 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.77 (s, 1H, H<sub>19</sub>), 7.75 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.2 Hz, H<sub>11</sub> & H<sub>15</sub>) 7.67 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>15</sub>) = 8.1 Hz, 2H, H<sub>12</sub> & H<sub>14</sub>), 7.47 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.43 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 7.12 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.89 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 9.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 161.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 235.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 138.7 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 137.1 (CH, C<sub>19</sub>), 136.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 131.4 (C<sub>q</sub>), 131.3 (C<sub>q</sub>), 128.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>12</sub> & C<sub>14</sub>), 126.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>15</sub>), 123.9 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.4 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 123.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 121.2 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.1 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 118.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 116.9 (CH, C<sub>17</sub>), 109.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.7 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 98.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.7 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ -124.10 (1 × F)

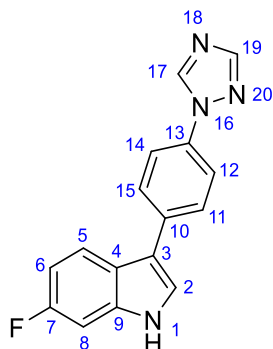
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3423, 3147, 2922, 1630, 1560, 1536, 1502, 1448, 1390, 1314, 1241, 1150, 1114, 968, 847, 817, 804, 774, 625

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub>: 278.1088, found: 278.1088

**Rf:** 0.33 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 230-232 °C

**3-(4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole**  
**(48)**



**Chemical Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 278.29 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure B** using *tert*-butyl 3-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**37**) (50 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) and Bu<sub>4</sub>NF (650 μL, 0.65 mmol, 5.0 eq.) in THF (0.9 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (4:6 PE:EtOAc) to give the desired product (26 mg, 72%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.52 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 9.31 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 8.25 (s, 1H, H<sub>19</sub>), 7.94-7.83 (m, 5H, H<sub>5</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>), 7.81 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,NH<sub>1</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.25 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.98 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 9.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 158.9 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 235.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 152.3 (CH, C<sub>19</sub>), 142.1 (CH, C<sub>17</sub>), 136.9 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 135.1 (C<sub>q</sub>), 134.2 (C<sub>q</sub>), 127.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 124.6 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.2 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 121.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 120.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.1 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 119.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 114.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 108.3 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 98.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.4 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -121.45 (1 × F)

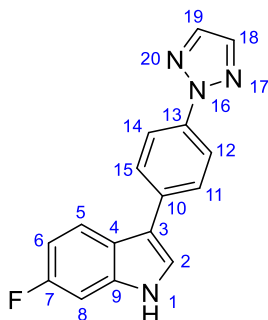
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3123, 2925, 2853, 2370, 2337, 2276, 1554, 1511, 1484, 1451, 1229, 1147, 1050, 965, 841, 820, 787, 671

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>4</sub>: 279.1041, found: 279.1042

**R<sub>f</sub>:** 0.35 (4:6 PE:EtOAc)

**Mp:** > 260 °C

**3-(4-(2*H*-1,2,3-Triazol-2-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole**  
(49)



**Chemical Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 278.29 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 2-(4-bromophenyl)-2*H*-1,2,3-triazole (**32**) (50 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (126 mg, 0.35 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq.), SPhos (8 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (164 mg, 0.77 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 2.6 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (95:5 PE:EtOAc), but due to a remaining impurity the product (**39**) (40 mg) was engaged in the following step.

The reaction was carried out as described in the **General Procedure B** using *tert*-butyl 3-(4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**39**) (40 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.) and Bu<sub>4</sub>NF (550 µL, 0.55 mmol, 5.0 eq.) in THF (0.8 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired product (23 mg, 38% over two steps) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.52 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 8.12 (s, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>19</sub>), 8.07 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>15</sub>) = 8.7 Hz, 2H, H<sub>12</sub> & H<sub>14</sub>), 7.91 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.88 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.7 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>15</sub>), 7.81 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,NH<sub>1</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.25 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.99 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 9.2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 158.9 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 235.2 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 136.9 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.7 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 136.8 (C<sub>q</sub>), 136.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>19</sub>), 135.0 (C<sub>q</sub>), 127.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>15</sub>), 124.6 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.3 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 121.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 120.2 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.3 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 119.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>12</sub> & C<sub>14</sub>), 114.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 108.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.3 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 98.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.0 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

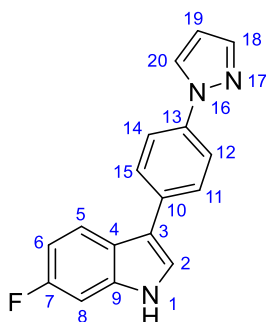
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -121.46 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3277, 2925, 1627, 1548, 1496, 1460, 1414, 1384, 1235, 1147, 1129, 1109, 963, 805

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>4</sub>: 279.1041, found: 279.1041

**Rf:** 0.46 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 185-187 °C

**3-(4-(1H-Pyrazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1H-indole****(50)**

**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 277.30 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure B** using *tert*-butyl 3-(4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1H-indole-1-carboxylate (**42**) (50 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) and Bu<sub>4</sub>NF (650 μL, 0.65 mmol, 5.0 eq.) in THF (0.9 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (8:2 PE:EtOAc) to give the desired product (26 mg, 72%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.47 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 8.51 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>19</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>20</sub>), 7.92–7.85 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>12</sub> & H<sub>14</sub>), 7.82–7.74 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>15</sub> & H<sub>18</sub>), 7.24 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.97 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 9.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.55 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>20</sub>) = 2.1 Hz, 1H, H<sub>19</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 158.8 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 234.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 140.7 (CH, C<sub>18</sub>), 137.4 (C<sub>q</sub>), 136.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 133.4 (C<sub>q</sub>), 127.5 (CH, C<sub>20</sub>), 127.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>15</sub>), 124.2 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.3 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 121.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 120.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.0 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 118.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>12</sub> & C<sub>14</sub>), 115.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 108.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 107.7 (CH, C<sub>19</sub>), 97.9 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.5 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

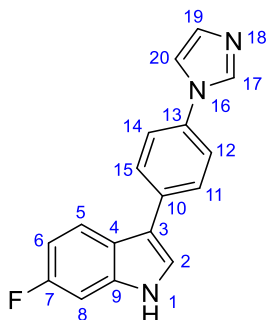
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -121.59 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3205, 2931, 1636, 1557, 1463, 1393, 1117, 1241, 1035, 968, 809, 792, 744, 609

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub>: 278.1088, found: 278.1089

**Rf:** 0.07 (9:1 PE:EtOAc)

**Mp:** 191-193 °C

**3-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole****(51)**

**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 277.30 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure B** using *tert*-butyl 3-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**41**) (50 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) and Bu<sub>4</sub>NF (650 μL, 0.65 mmol, 5.0 eq.) in THF (0.9 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired product (30 mg, 83%) as a grey solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 8.14 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 7.82 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.79 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.6 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>15</sub>), 7.61-7.55 (m, 3H, H<sub>12</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>20</sub>), 7.53 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.19-7.10 (m, 2H, H<sub>8</sub> & H<sub>19</sub>), 6.91 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 9.2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 161.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 236.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 138.7 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 137.0 (CH, C<sub>17</sub>), 136.0 (C<sub>q</sub>), 130.1 (CH, C<sub>19</sub>), 129.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>15</sub>), 124.5 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.2 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 123.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 122.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>12</sub> & C<sub>14</sub>), 122.7 (C<sub>q</sub>), 121.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.3 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 119.8 (CH, C<sub>20</sub>), 117.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 109.3 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.7 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 98.6 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.8 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

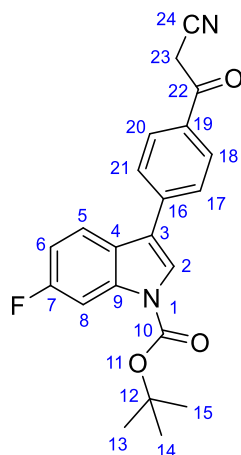
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ -123.77 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3123, 3092, 3050, 2998, 2925, 2850, 1624, 1547, 1505, 1456, 1302, 1241, 1156, 1059, 967, 839, 809, 795, 739, 610

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub>: 278.1088, found: 278.1089

**Rf:** 0.16 (EtOAc)

**Mp:** 232-234 °C

***Tert*-butyl 3-(4-(2-cyanoacetyl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate****(52)****Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O****Molecular Weight: 278.29 g.mol<sup>-1</sup>**

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 3-(4-bromophenyl)-3-oxopropanenitrile (100 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (260 mg, 0.72 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq.), SPhos (17 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (336 mg, 1.58 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 5.4 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (8:2 PE:EtOAc) to give the desired product (151 mg, 89%) as a light pink powder.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.02 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.5 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.96 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.5 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.81 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.78 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 8.5 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.73 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.08 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.11 (s, 2H, H<sub>23</sub>), 1.71 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  186.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>22</sub>), 161.3 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 241.7 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 149.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 140.6 (C<sub>q</sub>), 136.4 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 14.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 132.9 (C<sub>q</sub>), 129.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 128.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 124.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 124.5 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.7 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 120.6 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 9.5 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 120.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 113.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>24</sub>), 111.9 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.3 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 103.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.7 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 85.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>23</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -116.10 (1 × F)

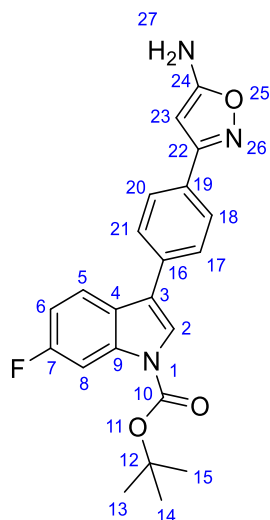
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 1728, 1686, 1604, 1574, 1450, 1368, 1270, 1215, 1153, 1140, 1103, 858, 842, 804, 765

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>2</sub>O: 279.0928, found: 279.0933

**Rf:** 0.52 (8:2 PE:EtOAc)

**Mp:** 188-190 °C

***Tert*-butyl 3-(4-(5-aminoisoxazol-3-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(53)**



**Chemical Formula:** C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 393.42 g.mol<sup>-1</sup>

A solution of hydroxylamine hydrochloride (108 mg, 1.40 mmol, 3.0 eq.) and sodium acetate (128 mg, 1.56 mmol, 3.0 eq.) in MeOH (1.6 mL) was left under stirring at room temperature for 1 h. Then *tert*-butyl 3-(4-(2-cyanoacetyl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**52**) (200 mg, 0.52 mmol, 1.0 eq.) was added and the reaction mixture was left under stirring at room temperature for 16 h. The media was quenched with distilled water and an extraction was carried out three times with EtOAc. Then the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through flash silica gel chromatography (8:2 PE:EtOAc) to give the desired cyclised product (190 mg, 93%) as a brown solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.95 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 10.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.83 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.77–7.70 (m, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>5</sub>), 7.67 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.05 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.49 (s, 1H, H<sub>23</sub>), 4.55 (s, 2H, NH<sub>27</sub>), 1.70 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  169.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>24</sub>), 163.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>22</sub>), 161.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 240.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 149.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 136.3 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 135.2 (C<sub>q</sub>), 128.8 (C<sub>q</sub>), 128.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 127.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 125.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 123.4 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.5 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 121.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 120.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.0 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 111.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 103.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.7 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 84.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 78.4 (CH, C<sub>23</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

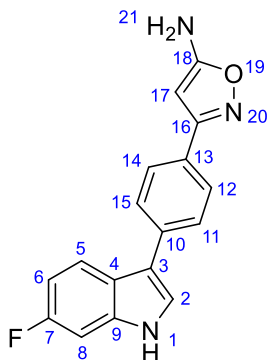
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -116.87 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3420, 3326, 2919, 2846, 1727, 1636, 1444, 1377, 1282, 1153, 968, 843, 806

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 394.1561, found: 394.1562

**Rf:** 0.15 (8:2 PE:EtOAc)

**Mp:** 209-211 °C

**3-(4-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)phenyl)isoxazol-5-amine****(54)**

**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 293.30 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of *tert*-butyl 3-(4-(5-aminoisoxazol-3-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**53**) (70 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (360 µL) at 0 °C was added dropwise trifluoroacetic acid (72 µL). Then the reaction mixture was allowed to reach room temperature and was left under stirring for 16 h. The media was quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (6:4 PE:EtOAc) to give the desired product (40 mg, 75%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.50 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 7.89 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.81–7.71 (m, 5H, H<sub>2</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>), 7.23 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.97 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 9.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.74 (s, 2H, NH<sub>21</sub>), 5.41 (s, 1H, H<sub>17</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 170.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>18</sub>), 162.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 158.8 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 235.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 136.9 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 136.6 (C<sub>q</sub>), 126.9 (C<sub>q</sub>), 126.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 126.5 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 124.5 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 2.8 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 121.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 120.2 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.3 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 115.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 108.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.3 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 97.9 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.3 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 74.9 (CH, C<sub>17</sub>)

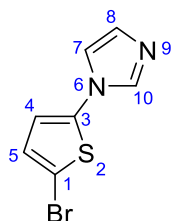
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -121.52 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3429, 3320, 2925, 1639, 1557, 1448, 1241, 1156, 1117, 965, 844, 807, 750, 722

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub>O: 294.1037, found: 294.1039

**Rf:** 0.24 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 175-177 °C

**1-(5-Bromothiophen-2-yl)-1*H*-imidazole****(55)**

**Chemical Formula:** C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>2</sub>S  
**Molecular Weight:** 229.10 g.mol<sup>-1</sup>

A solution of 2,5-dibromothiophene (500 mg, 2.07 mmol, 1.0 eq.), imidazole (143 mg, 2.11 mmol, 1.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (286 mg, 2.07 mmol, 1.0 eq.) and CuI (11 mg, 0.06 mmol, 0.03 eq.) in DMF (2.6 mL) was placed under an argon atmosphere. The reaction mixture was placed under stirring at 140 °C for 72 h. Once the mixture was cooled, it was filtered and rinsed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Then the organic filtrate was washed three times with water and brine. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was then purified through silica gel chromatography (4:6 PE:EtOAc) to give the desired imidazole derivative (150 mg, 32%) as a yellow solid.

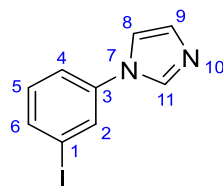
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.72 (s, 1H, H<sub>10</sub>), 7.21–7.09 (m, 2H, H<sub>7</sub> & H<sub>8</sub>), 6.97 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub>) = 4.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.78 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub>) = 4.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)** δ 139.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 137.1 (CH, C<sub>10</sub>), 130.5 (CH, C<sub>7</sub> or C<sub>8</sub>), 129.1 (CH, C<sub>5</sub>), 120.4 (CH, C<sub>7</sub> or C<sub>8</sub>), 120.0 (CH, C<sub>4</sub>), 109.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>1</sub>)

**Rf:** 0.35 (4:6 PE:EtOAc)

Spectral data corresponded to literature values:

Bin Hu et al. *J.Org.Chem.* **2011**, 76, 4444-4456

**1-(3-Iodomophenyl)-1*H*-imidazole****(56)****Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>2</sub>****Molecular Weight: 270.07 g.mol<sup>-1</sup>**

A solution of benzotriazole (17 mg, 0.14 mmol, 0.2 eq.) and CuI (13 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq.) in DMSO (3 mL) was placed under an argon atmosphere. Then 1-bromo-3-iodobenzene (200 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq.), imidazole (48 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq.) *t*-BuOK (80 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq.). The reaction mixture was then left under stirring at 100 °C for 16 h. The mixture was cooled and filtered on celite with EtOAc. The organic filtrate was washed three times with distilled water and brine. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was then purified through silica gel chromatography. The crude material was purified through flash silica gel chromatography (2:8 PE:EtOAc) to give the desired imidazole derivative (251 mg, 44%) as a yellow oil.

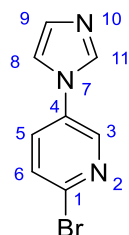
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.99 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 7.59 (q, <sup>3</sup>J(H<sub>Ar</sub>, H<sub>Ar</sub>) = 1.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.56–7.49 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.42–7.33 (m, 2H, 2 × H<sub>Ar</sub>), 7.29 (s, 2H, H<sub>8</sub> & H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C DEPT-135 NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)** δ 135.2 (CH, C<sub>11</sub>), 131.4 (CH, C<sub>Ar</sub>), 131.0 (CH, C<sub>Ar</sub>), 130.1 (CH, C<sub>7</sub> or C<sub>8</sub>), 124.9 (CH, C<sub>Ar</sub>), 120.3 (CH, C<sub>Ar</sub>), 119.3 (CH, C<sub>7</sub> or C<sub>8</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3117, 1592, 1577, 1495, 1439, 1303, 1244, 1054, 777, 733, 679, 656

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>IN<sub>2</sub>: 270.9727, found: 270.9727f

**R<sub>f</sub>:** 0.24 (5:5 PE:EtOAc)

**2-Bromo-5-(1*H*-imidazol-1-yl)pyridine****(57)**

**Chemical Formula:** C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 224.06 g.mol<sup>-1</sup>

A solution of 6-bromopyridin-3-amine (400 mg, 2.31 mmol, 1.0 eq.) and glyoxal (1.06 mL, 23.1 mmol, 10 eq.) in MeOH (1.5 mL) was placed under stirring for 16 h at room temperature. Then a solution of NH<sub>4</sub>Cl (247 mg, 4.62 mmol, 2.0 eq.) and formaldehyde (127 µL, 4.62 mmol, 2.0 eq.) in MeOH (11.5 mL) was added to the previous mixture. The reaction mixture was then left under stirring at reflux for 1 h. Then H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (330 µL, 6.33 mmol, 2.7 eq.) was added dropwise at reflux and the reaction mixture was left under stirring at reflux for 16 h. The solvent was then removed under reduced pressure and ice-cold water was added to the crude material. The pH was then brought to 9 with a 40% aqueous solution of KOH. Then the crude mixture was extracted three times with EtOAc. The organic layers were combined, washed with distilled water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified through silica gel chromatography (1:9 PE:EtOAc) to give the desired imidazole derivative (430 mg, 66%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.52 (td, <sup>4</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>5</sub>) = 1.8 Hz, <sup>5</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>6</sub>) = 0.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.96 (t, <sup>4</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>8</sub>) = <sup>4</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>9</sub>) = 1.4 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 7.63 (dd, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>3</sub>) = 1.8 Hz, <sup>5</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>3</sub>) = 0.7 Hz, 2H, H<sub>5</sub> & H<sub>6</sub>), 7.28 (m, 2H, H<sub>8</sub> & H<sub>9</sub>)

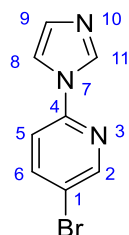
**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)** δ 143.0 (CH, C<sub>3</sub>), 140.6 (C<sub>q</sub>), 135.6 (CH, C<sub>11</sub>), 133.5 (C<sub>q</sub>), 131.5 (C<sub>q</sub>, (CH, C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), 131.2 (CH, C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>), 129.2 (CH, C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), 118.2 (CH, C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3101, 3038, 1709, 1581, 1490, 1451, 1305, 1260, 1056, 962, 841, 750, 656

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>3</sub>: 223.9818, found: 223.9819

**Rf:** 0.09 (2:8 PE:EtOAc)

**Mp:** 145-147 °C

**5-Bromo-2-(1*H*-imidazol-1-yl)pyridine****(58)**

**Chemical Formula:** C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 224.06 g.mol<sup>-1</sup>

A solution of 5-bromo-2-fluoropyridine (117 µL, 1.14 mmol, 1.0 eq.), imidazole (155 mg, 2.28 mmol, 2.0 eq.) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (315 mg, 2.28 mmol, 2.0 eq.) in DMSO (4.5 mL) was left under stirring at 70 °C for 24 h. The reaction mixture was then diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and distilled water. An extraction was then carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was then purified through silica gel chromatography (4:6 PE:EtOAc) to give the desired imidazole derivative (242 mg, 95%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.54 (dd, <sup>4</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, <sup>5</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>5</sub>) = 0.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.44 (bs, 1H, H<sub>11</sub>), 7.95 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>2</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.63 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>9</sub>) = 1.5 Hz, 1H, H<sub>8</sub> or H<sub>9</sub>), 7.33 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.6 Hz, <sup>5</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>2</sub>) = 0.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.22 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>9</sub>) = 1.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub> or H<sub>9</sub>)

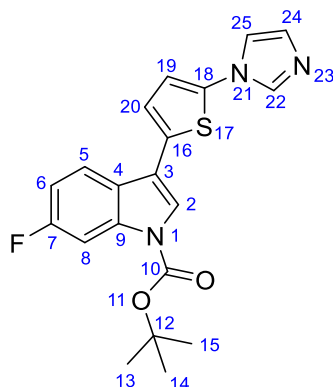
**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)** δ 150.3 (CH, C<sub>2</sub>), 147.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 141.7 (CH, C<sub>6</sub>), 135.1 (CH, C<sub>11</sub>), 130.6 (CH, C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>), 118.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>1</sub>), 116.3 (CH, C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>), 113.7 (CH, C<sub>5</sub>)

**Rf:** 0.22 (6:4 PE:EtOAc)

Spectral data corresponded to literature values:

Lei Wang, Ning Liu, and Bin Dai, *RSC Adv.* **2015**, 5, 82097-82111

***Tert*-butyl 3-(5-(1*H*-imidazol-1-yl)thiophen-2-yl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(59)**



**Chemical Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S  
**Molecular Weight:** 383.44 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 1-(5-bromothiophen-2-yl)-1*H*-imidazole (**55**) (53 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (134 mg, 0.37 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq.), SPhos (8 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (173 mg, 0.81 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 2.8 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give the desired product (71 mg, 81%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.93 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 10.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.87 (s, 1H, H<sub>22</sub>), 7.77 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.75 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.25 (s, 1H, H<sub>24</sub> or H<sub>25</sub>), 7.22 (s, 1H, H<sub>24</sub> or H<sub>25</sub>), 7.17 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>19</sub>) = 3.8 Hz, 1H, H<sub>20</sub>), 7.09 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.04 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>20</sub>) = 3.8 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 1.70 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  161.4 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 241.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 149.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 137.1 (CH, C<sub>22</sub>), 137.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>18</sub>), 136.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 13.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 132.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 130.1 (CH, C<sub>24</sub> or C<sub>25</sub>), 124.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 123.4 (CH, C<sub>20</sub>), 123.4 (CH, C<sub>2</sub>), 120.6 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 9.9 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 120.4 (CH, C<sub>24</sub> or C<sub>25</sub>), 119.8 (CH, C<sub>19</sub>), 114.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 111.8 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.4 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 103.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.8 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 85.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

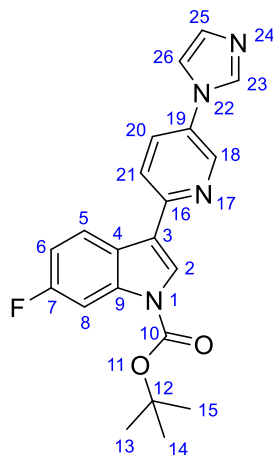
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -115.73 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 1717, 1483, 1443, 1372, 1257, 1225, 1154, 1144, 1103, 942, 805, 765

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 384.1177, found: 384.1179

**Rf:** 0.46 (EtOAc)

***Tert*-butyl 3-(5-(1*H*-imidazol-1-yl)pyridin-2-yl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(60)**



**Chemical Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 378.41 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 2-bromo-5-(1*H*-imidazol-1-yl)pyridine (**57**) (78 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (200 mg, 0.55 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq.), SPhos (16 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (271 mg, 1.23 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 4.2 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give the desired product (105 mg, 80%) as a brown solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9.03 (d, <sup>4</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>20</sub>) = 2.6 Hz, 1H, H<sub>18</sub>), 8.62 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 8.47 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 8.41 (s, 1H, H<sub>23</sub>), 8.23 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 8.6 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 8.17 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>18</sub>) = 2.6 Hz, 1H, H<sub>20</sub>), 7.90 (s, 1H, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 7.87 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 10.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.25 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.18 (s, 1H, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 1.68 (s, 9H, H<sub>3</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 160.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 239.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 151.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 148.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 140.9 (CH, C<sub>18</sub>), 135.7 (CH, C<sub>23</sub>), 135.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 131.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 130.2 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 128.5 (CH, C<sub>20</sub>), 126.1 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.6 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 124.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 123.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 9.7 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 121.7 (CH, C<sub>21</sub>), 119.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 117.9 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 111.4 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 23.5 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 101.7 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.1 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 85.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 27.6 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

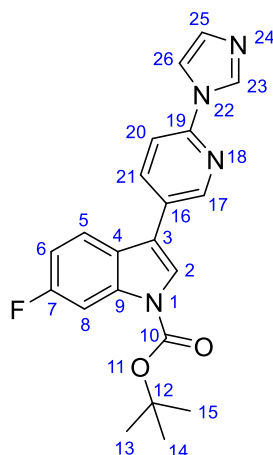
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -116.63 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3159, 2980, 1724, 1578, 1508, 1481, 1436, 1375, 1305, 1256, 1153, 1068, 971, 817, 753, 653

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 379.1565, found: 379.1567

**Rf:** 0.38 (EtOAc)

**Mp:** 199-201 °C

***Tert*-butyl 3-(6-(1*H*-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate****(61)****Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>****Molecular Weight: 378.41 g.mol<sup>-1</sup>**

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 5-bromo-2-(1*H*-imidazol-1-yl)pyridine (**58**) (150 mg, 0.67 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (386 mg, 1.07 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq.), SPhos (25 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (500 mg, 2.35 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 12.3 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give the desired product (209 mg, 82%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8.82 (d, <sup>4</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>21</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>17</sub>), 8.49 (s, 1H, H<sub>23</sub>), 8.30 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>17</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 8.06 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.98 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 10.4 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.92 (s, 1H, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 7.89 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.86 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.6 Hz, 1H, H<sub>20</sub>), 7.18 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.14 (s, 1H, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 1.73 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  161.9 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 239.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 150.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 149.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 148.4 (CH, C<sub>17</sub>), 139.1 (CH, C<sub>21</sub>), 137.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.7 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 135.8 (CH, C<sub>23</sub>), 131.4 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 128.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 125.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 125.2 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.8 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 121.7 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 9.9 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 118.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 117.1 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 113.4 (CH, C<sub>20</sub>), 112.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.3 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 103.3 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.9 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 85.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.2 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  -118.12 (1 × F)

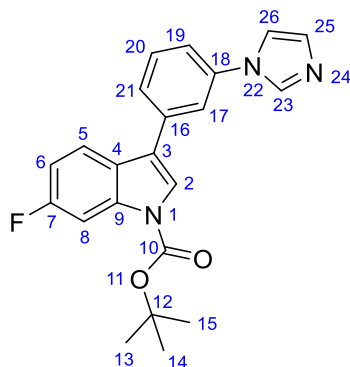
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3001, 1727, 1572, 1377, 1279, 1249, 1219, 1148, 1110, 1104, 807

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 379.1565, found: 379.1567

**Rf:** 0.39 (EtOAc)

**Mp:** 167-169 °C

***Tert*-butyl 3-(3-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(62)**



**Chemical Formula:** C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 377.42 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 1-(3-iodophenyl)-1*H*-imidazole (**56**) (150 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (321 mg, 0.89 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq.), SPhos (23 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (431 mg, 1.96 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 8.1 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give the desired product (183 mg, 87%) as an orange oil.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.08 (s, 1H, H<sub>23</sub>), 7.96 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.75 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.69 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.7 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.67–7.52 (m, 3H, H<sub>17</sub>, H<sub>20</sub> & H<sub>Ar</sub>), 7.43–7.36 (m, 2H, H<sub>Ar</sub> & H<sub>imidazole</sub>), 7.31 (s, 1H, H<sub>imidazole</sub>), 7.07 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.9 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.70 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C DEPT-NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)** δ 135.7 (CH, C<sub>23</sub>), 130.7 (CH, C<sub>20</sub>), 129.9 (CH, C<sub>imidazole</sub>), 127.4 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>21</sub>), 123.7 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.5 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 121.1 (CH, C<sub>17</sub>), 120.6 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>21</sub>), 120.4 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 9.9 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 118.9 (CH, C<sub>imidazole</sub>), 111.7 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 103.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.6 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

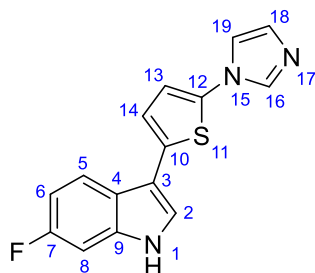
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -116.29 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2974, 1742, 1612, 1484, 1442, 1378, 1256, 1153, 732

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 378.1612, found: 378.1615

**R<sub>f</sub>:** 0.38 (EtOAc)

**3-(5-(1*H*-imidazol-1-yl)thiophen-2-yl)-6-fluoro-1*H*-indole**  
**(63)**



**Chemical Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>S  
**Molecular Weight:** 283.32 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure B** using *tert*-butyl 3-(5-(1*H*-imidazol-1-yl)thiophen-2-yl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**59**) (50 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) and Bu<sub>4</sub>NF (650 µL, 0.65 mmol, 5.0 eq.) in THF (0.9 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give the desired product (26 mg, 70%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ 10.76 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 7.95 (s, 1H, H<sub>16</sub>), 7.91 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.72 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,NH<sub>1</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.47 (s, 1H, H<sub>18</sub> or H<sub>19</sub>), 7.29–7.18 (m, 3H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>8</sub>), 7.12 (s, 1H, H<sub>18</sub> or H<sub>19</sub>), 7.00 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.7 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 1.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ 160.8 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 236.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 138.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 137.7 (CH, C<sub>16</sub>), 136.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 135.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 130.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>18</sub> or C<sub>19</sub>), 124.7 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.3 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 122.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 122.0 (CH, C<sub>14</sub>), 121.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.2 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 120.8 (CH, C<sub>18</sub> or C<sub>19</sub>), 120.0 (CH, C<sub>13</sub>), 110.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 109.6 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.7 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 98.9 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 26.0 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

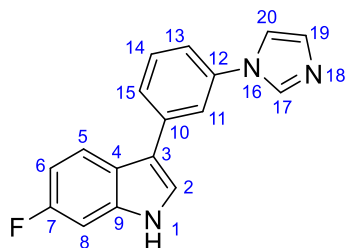
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ -122.20 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3120, 1569, 1457, 1429, 1308, 1229, 1035, 956, 798, 729, 656, 613

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>S: 284.0652, found: 284.0657

**R<sub>f</sub>:** 0.37 (EtOAc)

**Mp:** 192-194 °C

**3-(3-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole****(64)**

**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 277.30 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure B** using *tert*-butyl 3-(3-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**62**) (150 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.) and Bu<sub>4</sub>NF (2.0 mL, 2.00 mmol, 5.0 eq.) in THF (2.7 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give the desired product (65 mg, 59%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ 10.74 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 8.16 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 7.96 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.87 (t, <sup>4</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>15</sub>) = 1.9 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 7.80 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,NH<sub>1</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.73 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>15</sub>) = 1.5 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 7.67 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>20</sub>) = 1.4 Hz, 1H, H<sub>19</sub> or H<sub>20</sub>), 7.59 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>15</sub>) = 7.9 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 7.48 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>11</sub>) = 2.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>13</sub>) = 1.1 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 7.26 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.14 (s, 1H, H<sub>19</sub> or H<sub>20</sub>), 6.97 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ 160.7 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 235.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 139.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub> or C<sub>12</sub>), 138.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub> or C<sub>12</sub>), 138.3 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 136.5 (CH, C<sub>17</sub>), 131.2 (CH, C<sub>14</sub>), 131.0 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>20</sub>), 126.3 (CH, C<sub>13</sub>), 125.2 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.4 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 123.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 121.2 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.2 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 120.1 (CH, C<sub>11</sub>), 119.0 (CH, C<sub>15</sub>), 118.9 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>20</sub>), 117.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 109.3 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.5 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 98.8 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.8 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ -122.83 (1 × F)

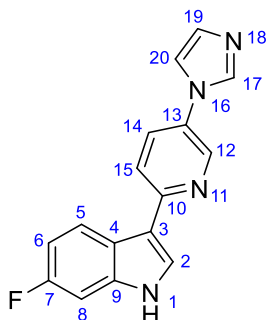
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3122, 2916, 2366, 1607, 1556, 1501, 1456, 1343, 1240, 1146, 1061, 967, 824, 794, 700, 612

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub>: 278.1088, found: 278.1089

**Rf:** 0.30 (EtOAc)

**Mp:** 165-167 °C

**3-(5-(1*H*-imidazol-1-yl)pyridin-2-yl)-6-fluoro-1*H*-indole**  
**(65)**



**Chemical Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 278.29 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure B** using *tert*-butyl 3-(5-(1*H*-imidazol-1-yl)pyridin-2-yl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**60**) (70 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) and Bu<sub>4</sub>NF (900 µL, 0.90 mmol, 5.0 eq.) in THF (1.2 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give the desired product (22 mg, 44%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.64 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 8.92 (d, <sup>4</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>14</sub>) = 2.7 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 8.49 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 8.34 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 8.20 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,NH<sub>1</sub>) = 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.06 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>15</sub>) = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>12</sub>) = 2.7 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 8.00 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.7 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 7.83 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>19</sub>) = 1.7 Hz, 1H, H<sub>20</sub>), 7.23 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.16 (s, 1H, H<sub>19</sub>), 7.00 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 159.0 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 235.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 153.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 140.9 (CH, C<sub>12</sub>), 137.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 135.6 (CH, C<sub>17</sub>), 130.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 130.0 (CH, C<sub>19</sub>), 128.5 (CH, C<sub>14</sub>), 126.9 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.2 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 122.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.0 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 122.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 119.8 (CH, C<sub>15</sub>), 118.0 (CH, C<sub>20</sub>), 114.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 108.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 23.8 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 97.8 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.6 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

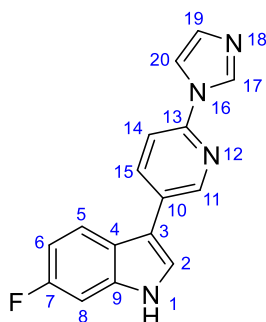
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -121.09 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2865, 1572, 1502, 1448, 1253, 1147, 1068, 804, 659, 616

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>4</sub>: 279.1041, found: 279.1043

**Rf:** 0.09 (EtOAc)

**Mp:** > 260 °C

**3-(6-(1*H*-Imidazol-1-yl)pyridin-3-yl)-6-fluoro-1*H*-indole****(66)**

**Chemical Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 278.29 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure B** using *tert*-butyl 3-(6-(1*H*-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**61**) (105 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq.) and Bu<sub>4</sub>NF (1.4 mL, 1.40 mmol, 5.0 eq.) in THF (1.9 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give the desired product (33 mg, 42%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ 10.76 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 8.83 (d, <sup>4</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>15</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 8.46 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 8.28 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>11</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 7.95–7.85 (m, 2H, H<sub>5</sub> & H<sub>20</sub>), 7.85–7.74 (m, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>14</sub>), 7.28 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.13 (s, 1H, H<sub>19</sub>), 7.00 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ 160.9 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 272.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 149.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 147.5 (CH, C<sub>11</sub>), 138.5 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 8.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 137.9 (CH, C<sub>15</sub>), 135.6 (CH, C<sub>17</sub>), 131.2 (CH, C<sub>19</sub>), 131.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 125.1 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.4 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 123.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 121.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.3 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 117.1 (CH, C<sub>20</sub>), 113.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 113.4 (CH, C<sub>14</sub>), 109.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.6 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 98.9 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.9 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

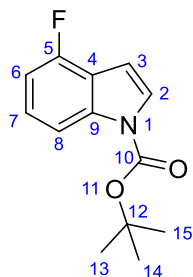
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ -122.53 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3135, 1545, 1487, 1454, 1393, 1308, 1256, 1162, 1138, 1059, 838, 798, 719, 653, 610

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>4</sub>: 279.1041, found: 279.1045

**Rf:** 0.18 (EtOAc)

**Mp:** 253-255 °C

**Tert-butyl 4-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate****(67)**

**Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 235.26 g.mol<sup>-1</sup>

A solution of 4-fluoroindole (1.0 g, 7.40 mmol, 1.0 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.0 mL) placed under an argon atmosphere was prepared. To this mixture was added a solution of Boc<sub>2</sub>O (1.94 g, 8.88 mol, 1.2 eq.), DMAP (181 mg, 1.48 mmol, 0.2 eq.) and Et<sub>3</sub>N (200 μL, 1.48 mmol, 0.2 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.0 mL). The reaction mixture was left under stirring at room temperature under argon for 16 h. Then the reaction was quenched by addition of distilled water and was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was then purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired protected indole (1.60 g, 92%) as a translucent oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.93 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.56 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>3</sub>) = 3.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.23 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,F) = 5.4 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.91 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.67 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>2</sub>) = 3.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 1.68 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

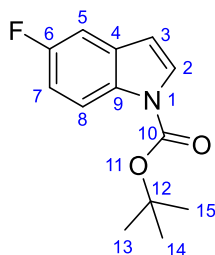
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 156.0 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 247.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 149.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 137.6 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 8.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 126.0 (CH, C<sub>2</sub>), 125.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 7.4 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 119.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 22.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 111.4 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 3.8 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 108.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 18.5 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 102.9 (CH, C<sub>3</sub>), 84.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -122.29 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2980, 2364, 1720, 1590, 1493, 1433, 1393, 1369, 1321, 1303, 1247, 1214, 1152, 1130, 958, 850, 823, 742

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FNO<sub>2</sub>: 236.1081, found: 236.1082

**Rf:** 0.45 (9:1 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Tert-butyl 5-fluoro-1H-indole-1-carboxylate****(68)**

**Chemical Formula:**  $C_{13}H_{14}FNO_2$   
**Molecular Weight:** 235.26 g.mol<sup>-1</sup>

A solution of 5-fluoroindole (1.0 g, 7.40 mmol, 1.0 eq.) in  $CH_2Cl_2$  (9.0 mL) placed under an argon atmosphere was prepared. To this mixture was added a solution of  $Boc_2O$  (1.94 g, 8.88 mol, 1.2 eq.), DMAP (181 mg, 1.48 mmol, 0.2 eq.) and  $Et_3N$  (200  $\mu$ L, 1.48 mmol, 0.2 eq.) in  $CH_2Cl_2$  (9.0 mL). The reaction mixture was left under stirring at room temperature under argon for 16 h. Then the reaction was quenched by addition of distilled water and was extracted three times with  $CH_2Cl_2$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was then purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE: $CH_2Cl_2$ ) to give the desired protected indole (1.64 g, 94%) as a translucent oil.

**$^1H$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.08 (d,  $^3J(H_5,F) = 13.9$  Hz, 1H,  $H_5$ ), 7.62 (d,  $^3J(H_2,H_3) = 3.7$  Hz, 1H,  $H_2$ ), 7.21 (dd,  $^3J(H_8,H_7) = 8.9$  Hz,  $^4J(H_8,F) = 2.6$  Hz, 1H,  $H_8$ ), 7.03 (td,  $^3J(H_7,H_8) = ^3J(H_7,F) = 9.1$  Hz,  $^4J(H_7,H_5) = 2.6$  Hz, 1H,  $H_7$ ), 6.52 (d,  $^3J(H_3,H_2) = 3.7$  Hz, 1H,  $H_3$ ), 1.67 (s, 9H,  $H_{13}$ ,  $H_{14}$  &  $H_{15}$ )

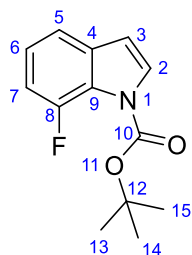
**$^{13}C$  NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  159.4 (d,  $^1J(C_6,F) = 238.8$  Hz,  $C_q$ ,  $C_6$ ), 149.7 ( $C_q$ ,  $C_{10}$ ), 131.7 ( $C_q$ ,  $C_9$ ), 131.5 (d,  $^3J(C_4,F) = 10.1$  Hz,  $C_q$ ,  $C_4$ ), 127.6 (CH,  $C_2$ ), 116.2 (d,  $^3J(C_8,F) = 9.2$  Hz, (CH,  $C_8$ ), 112.1 (d,  $^2J(C_7,F) = 25.1$  Hz, CH,  $C_7$ ), 107.1 (d,  $^4J(C_3,F) = 4.1$  Hz, CH,  $C_3$ ), 106.5 (d,  $^2J(C_5,F) = 23.8$  Hz, CH,  $C_5$ ), 84.1 ( $C_q$ ,  $C_{12}$ ), 28.3 (3  $\times$   $CH_3$ ,  $C_{13}$ ,  $C_{14}$  &  $C_{15}$ )

**$^{19}F$  { $^1H$ } NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -121.26 (1  $\times$  F)

**IR (ATR diamond,  $cm^{-1}$ )**  $\nu$ : 2983, 1731, 1467, 1445, 1370, 1352, 1276, 1254, 1154, 1108, 1081, 1023, 953, 856, 807, 758, 720, 634

**HRMS (EI-MS):**  $m/z$  calculated for  $[M+H]^+$   $C_{13}H_{15}FNO_2$ : 236.1081, found: 236.1080

**Rf:** 0.33 (9:1 PE: $CH_2Cl_2$ )

**Tert-butyl 7-fluoro-1H-indole-1-carboxylate****(69)****Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>2</sub>****Molecular Weight: 235.26 g.mol<sup>-1</sup>**

A solution of 7-fluoroindole (500 mg, 3.70 mmol, 1.0 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.5 mL) placed under an argon atmosphere was prepared. To this mixture was added a solution of Boc<sub>2</sub>O (970 mg, 4.44 mol, 1.2 eq.), DMAP (91 mg, 0.74 mmol, 0.2 eq.) and Et<sub>3</sub>N (100 µL, 0.74 mmol, 0.2 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.5 mL). The reaction mixture was left under stirring at room temperature under argon for 16 h. Then the reaction was quenched by addition of distilled water and was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was then purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired protected indole (841 mg, 97%) as a translucent oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.64 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>3</sub>) = 3.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.32 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.15 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 4.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.02 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,F) = 12.7 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.58 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>2</sub>) = 3.7, 1.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 1.66 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 150.1 (q, <sup>1</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 252.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 149.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 134.9 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 3.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 128.2 (CH, C<sub>2</sub>), 123.6 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 7.1 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 122.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 9.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 116.7 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 3.7 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 111.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 22.2 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 107.3 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>3</sub>,F) = 1.9 Hz, CH, C<sub>3</sub>), 84.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.0 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

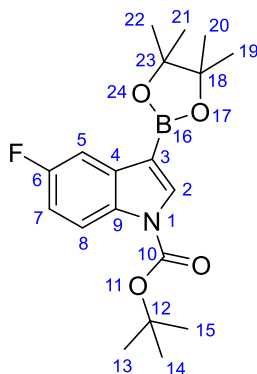
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -116.09 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2982, 1756, 1729, 1586, 1486, 1428, 1328, 1263, 1247, 1229, 1151, 1096, 1018, 840, 789, 766, 716

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+Na+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FNNaO<sub>2</sub>: 258.0901, found: 258.0905

**Rf:** 0.29 (9:1 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

***Tert*-butyl 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(71)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BFNO<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 361.22 g.mol<sup>-1</sup>

[Ir(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (7 mg, 0.25 mol%), dtbpy (6 mg, 0.54 mol%) and B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (815 mg, 3.21 mmol, 0.75 eq.) were placed in a sealed tube (10-20 mL) under an argon atmosphere. Then a solution of *tert*-butyl 5-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**68**) (1.0 g, 4.25 mmol, 1.0 eq.) in THF (8.5 mL) was added and the reaction mixture was placed under stirring at 80 °C for 24 h. Once the reaction mixture was cooled to room temperature, it was filtered on celite and washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Then the filtrate was recovered, concentrated *in vacuo* and purified through flash silica gel chromatography (8:2 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired boronic ester (565 mg, 55%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.10 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 4.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 8.03 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.65 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 9.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.03 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,F) = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>5</sub>) = 2.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 1.66 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>), 1.37 (s, 12H, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub> & H<sub>22</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 159.7 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 238.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>), 149.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 136.5 (CH, C<sub>2</sub>), 134.7 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 10.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 132.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 115.9 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 9.3 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 112.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 25.2 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 108.3 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 23.8 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 107.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 84.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 83.6 (2 × C<sub>q</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>23</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>), 25.0 (4 × CH<sub>3</sub>, C<sub>19</sub>, C<sub>20</sub>, C<sub>21</sub> & C<sub>22</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -120.87 (1 × F)

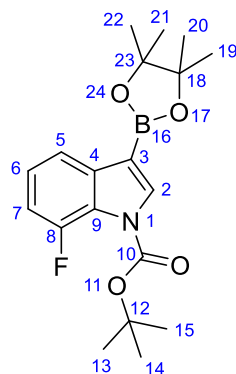
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2980, 2367, 1742, 1560, 1451, 1341, 1320, 1254, 1203, 1161, 1137, 1058, 854, 800, 671

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>BFNO<sub>4</sub>: 362.1933, found: 362.1936

**Rf:** 0.14 (8:2 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 157-159 °C

***Tert*-butyl 7-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(72)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BFNO<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 361.22 g.mol<sup>-1</sup>

[Ir(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (4 mg, 0.25 mol%), dtbpy (4 mg, 0.54 mol%) and B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (489 mg, 1.93 mmol, 0.75 eq.) were placed in a sealed tube (2-5 mL) under an argon atmosphere. Then a solution of *tert*-butyl 7-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**69**) (600 mg, 2.55 mmol, 1.0 eq.) in THF (5.1 mL) was added and the reaction mixture was placed under stirring at 80 °C for 24 h. Once the reaction mixture was cooled to room temperature, it was filtered on celite and washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Then the filtrate was recovered, concentrated *in vacuo* and purified through flash silica gel chromatography (8:2 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired boronic ester (616 mg, 57%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.05 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.80 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.19 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 4.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.02 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,F) = 12.6 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 1.65 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>), 1.37 (s, 12H, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub> & H<sub>22</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 150.0 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 252.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 148.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 137.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 3.2 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 137.5 (CH, C<sub>2</sub>), 123.9 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 7.0 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 122.9 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 9.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 118.6 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 3.7 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 111.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 21.8 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 107.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 84.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 83.5 (2 × C<sub>q</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>23</sub>), 28.0 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>), 25.0 (4 × CH<sub>3</sub>, C<sub>19</sub>, C<sub>20</sub>, C<sub>21</sub> & C<sub>22</sub>)

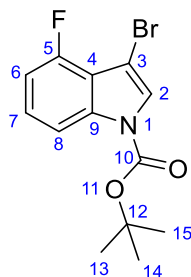
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -116.66 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2987, 1750, 1577, 1492, 1428, 1398, 1377, 1314, 1249, 1229, 1137, 1081, 1029, 961, 919, 849, 793, 766, 670

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+Na+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>BFNNaO<sub>4</sub>: 384.1753, found: 384.1756

**Rf:** 0.20 (8:2 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 113-115 °C

***Tert*-butyl 3-bromo-4-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate****(73)****Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrFNO<sub>2</sub>**Molecular Weight:** 314.15 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of *tert*-butyl 4-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**67**) (284 mg, 1.21 mmol, 1.0 eq.) in DMF (3.0 mL) was added batchwise NBS (258 mg, 1.45 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was then left under stirring at room temperature for 16 h. The mixture was then quenched with water and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified through silica gel chromatography (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired brominated product (308 mg, 81%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  7.95 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.88 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.39 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,F) = 5.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.12 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.62 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  154.8 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 248.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 147.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 136.4 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 8.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 126.5 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 7.7 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 126.3 (CH, C<sub>2</sub>), 116.7 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 16.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 111.4 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 4.0 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 109.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 18.3 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 91.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 85.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 27.5 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  -126.44 (1 × F)

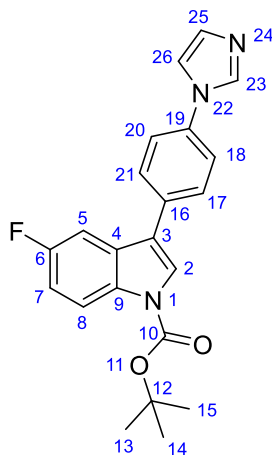
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2980, 1733, 1493, 1432, 1369, 1290, 1247, 1232, 1144, 980

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>BrFNO<sub>2</sub>: 314.0186, found: 314.0184

**R<sub>f</sub>:** 0.60 (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 93-95 °C

***Tert*-butyl 3-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-5-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(74)**



**Chemical Formula:** C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 377.42 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 1-(4-bromophenyl)-1*H*-imidazole (**33**) (120 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**71**) (313 mg, 0.87 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq.), SPhos (24 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (405 mg, 1.91 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 6.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give the desired product (180 mg, 88%) as a brown oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8.26 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 9.2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 4.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 8.13 (s, 1H, H<sub>23</sub>), 8.02 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.86 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 8.8 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.75 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.9 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.64 (s, 1H, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 7.58 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 9.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.21 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,F) = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>5</sub>) = 2.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.15 (s, 1H, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 1.72 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

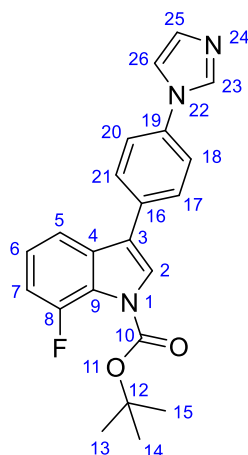
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  160.5 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 237.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>), 150.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 137.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 136.3 (CH, C<sub>23</sub>), 133.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 132.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 131.2 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 130.4 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 9.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 129.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 126.0 (CH, C<sub>2</sub>), 122.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 121.3 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>3</sub>,F) = 4.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 118.7 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 117.6 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 9.2 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 113.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 25.3 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 106.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 24.7 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 85.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.2 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  -121.35 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3113, 2983, 2361, 1724, 1469, 1376, 1245, 1153, 1092, 1051, 835, 801, 658

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 378.1612, found: 378.1616

**Rf:** 0.36 (EtOAc)

***Tert*-butyl 3-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-7-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate****(75)****Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>****Molecular Weight: 377.42 g.mol<sup>-1</sup>**

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 1-(4-bromophenyl)-1*H*-imidazole (**33**) (95 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 7-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**72**) (250 mg, 0.69 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (13 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq.), SPhos (19 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (320 mg, 1.51 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 5.2 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give the desired product (139 mg, 86%) as a brownish solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8.13 (s, 1H, H<sub>23</sub>), 7.97 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.84 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 8.1 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.75 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.2 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.67 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.64 (s, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 7.34 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 4.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.17 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,F) = 12.1 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.1 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.15 (s, 1H, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 1.69 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  150.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 252.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 148.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 136.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 135.4 (CH, C<sub>23</sub>), 132.9 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 3.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 132.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 130.3 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 129.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 126.0 (CH, C<sub>2</sub>), 124.2 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 7.0 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 122.6 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 9.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 121.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 120.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 117.8 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 115.7 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 3.8 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 111.7 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 21.7 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 84.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 27.1 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  -116.59 (1 × F)

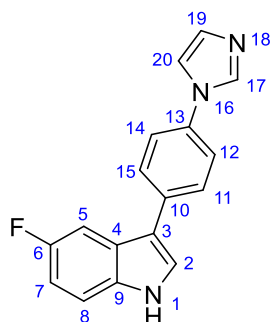
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3113, 1723, 1519, 1366, 1294, 1273, 1258, 1150, 1052, 738, 552

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 378.1612, found: 378.1614

**R<sub>f</sub>:** 0.38 (EtOAc)

**Mp:** 132-134 °C

**3-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-5-fluoro-1*H*-indole**  
**(77)**



**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 277.30 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure B** using *tert*-butyl 3-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-5-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**74**) (150 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.) and Bu<sub>4</sub>NF (2.0 mL, 2.00 mmol, 5.0 eq.) in THF (2.7 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give the desired product (68 mg, 61%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ 10.71 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 8.09 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 7.85 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>15</sub>), 7.80 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,NH<sub>1</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.68 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>15</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>12</sub> & H<sub>14</sub>), 7.62 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 10.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.60 (s, 1H, H<sub>19</sub> or H<sub>20</sub>), 7.52 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 4.6 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.14 (s, 1H, H<sub>19</sub> or H<sub>20</sub>), 7.01 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,F) = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>5</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ 159.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 232.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>), 136.3 (CH, C<sub>17</sub>), 136.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 135.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 134.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 131.0 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>20</sub>), 128.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>15</sub>), 126.6 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 9.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 126.1 (CH, C<sub>2</sub>), 122.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>12</sub> & C<sub>14</sub>), 118.8 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>20</sub>), 116.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 113.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 9.9 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 110.9 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 26.4 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 104.7 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>5</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ -125.49 (1 × F)

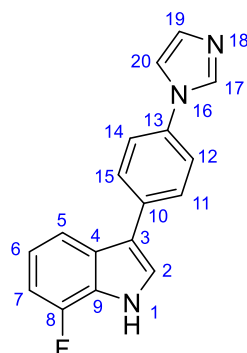
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2889, 1551, 1524, 1469, 1305, 1059, 932, 813, 783, 741, 656

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub>: 278.1088, found: 278.1089

**Rf:** 0.27 (EtOAc)

**Mp:** 242-244 °C

**3-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-7-fluoro-1*H*-indole**  
**(78)**



**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 277.30 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure B** using *tert*-butyl 3-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-7-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**75**) (55 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) and Bu<sub>4</sub>NF (750 µL, 0.75 mmol, 5.0 eq.) in THF (1.0 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give the desired product (27 mg, 64%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.01 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 8.12 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 7.88 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.2 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>15</sub>), 7.79 (d, <sup>5</sup>J(H<sub>2</sub>,F) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.75 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.69 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>15</sub>) = 8.2 Hz, 2H, H<sub>12</sub> & H<sub>14</sub>), 7.62 (s, 1H, H<sub>19</sub> or H<sub>20</sub>), 7.15 (s, 1H, H<sub>19</sub> or H<sub>20</sub>), 7.13 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 4.9 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.99 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,F) = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ 150.8 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 243.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 136.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 136.3 (CH, C<sub>17</sub>), 135.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 130.9 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>20</sub>), 130.4 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 13.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 129.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>15</sub>), 126.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 13.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 125.0 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 16.3 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 122.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>12</sub> & C<sub>14</sub>), 121.2 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 6.4 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 118.8 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>20</sub>), 117.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 116.2 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 3.3 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 107.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 16.1 Hz, CH, C<sub>7</sub>)

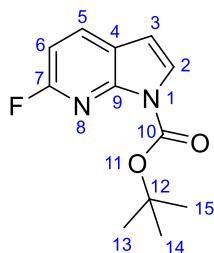
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ -135.70 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2850, 1511, 1466, 1308, 1238, 1059, 817, 786, 735, 653

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub>: 278.1088, found: 278.1088

**Rf:** 0.42 (EtOAc)

**Mp:** 238-240 °C

**Tert-butyl 6-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate****(79)****Chemical Formula:**  $C_{12}H_{13}FN_2O_2$ **Molecular Weight:**  $236.25 \text{ g.mol}^{-1}$ 

A solution of 6-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1.0 g, 7.35 mmol, 1.0 eq.) in  $CH_2Cl_2$  (9.0 mL) placed under an argon atmosphere was prepared. To this mixture was added a solution of  $Boc_2O$  (1.92 g, 8.82 mol, 1.2 eq.), DMAP (179 mg, 1.47 mmol, 0.2 eq.) and  $Et_3N$  (200  $\mu L$ , 1.47 mmol, 0.2 eq.) in  $CH_2Cl_2$  (9.0 mL). The reaction mixture was left under stirring at room temperature under argon for 16 h. Then the reaction was quenched by addition of distilled water and was extracted three times with  $CH_2Cl_2$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was then purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE: $CH_2Cl_2$ ) to give the desired protected pyrrolo[2,3-b]pyridine (1.54 g, 89%) as a yellow oil.

**$^1H$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.93 (t,  $^3J(H_6, H_5) = ^3J(H_6, F) = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H,  $H_6$ ), 7.62 (dd,  $^3J(H_2, H_3) = 4.0 \text{ Hz}$ ,  $^5J(H_2, H_5) = 1.3 \text{ Hz}$ , 1H,  $H_2$ ), 6.84 (ddd,  $^3J(H_5, H_6) = 8.3 \text{ Hz}$ ,  $^4J(H_5, H_3) = ^5J(H_5, H_2) = 1.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $H_5$ ), 6.51 (dd,  $^3J(H_3, H_2) = 4.1 \text{ Hz}$ ,  $^4J(H_3, H_5) = 1.3 \text{ Hz}$ , 1H,  $H_3$ ), 1.68 (s, 9H,  $H_{13}$ ,  $H_{14}$  &  $H_{15}$ )

**$^{13}C$  NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  160.9 (d,  $^1J(C_7, F) = 237.8 \text{ Hz}$ ,  $C_q$ ,  $C_7$ ), 147.9 ( $C_q$ ,  $C_{10}$ ), 133.6 (d,  $^2J(C_6, F) = 9.0 \text{ Hz}$ , CH,  $C_6$ ), 126.4 (d,  $^5J(C_2, F) = 4.6 \text{ Hz}$ , CH,  $C_2$ ), 120.7 (d,  $^3J(C_9, F) = 3.6 \text{ Hz}$ ,  $C_q$ ,  $C_9$ ), 104.5 (d,  $^3J(C_5, F) = 38.8 \text{ Hz}$ , CH,  $C_5$ ), 104.5 ( $C_q$  & CH,  $C_4$  &  $C_3$ ), 84.7 ( $C_q$ ,  $C_{12}$ ), 28.2 ( $3 \times CH_3$ ,  $C_{13}$ ,  $C_{14}$  &  $C_{15}$ )

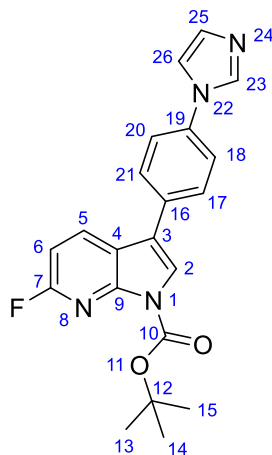
**$^{19}F$  { $^1H$ } NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -71.03 (1  $\times$  F)

**IR (ATR diamond,  $cm^{-1}$ )**  $\nu$ : 2983, 1734, 1579, 1531, 1471, 1412, 1339, 1277, 1218, 1151, 1110, 953, 769, 724

**HRMS (EI-MS):**  $m/z$  calculated for  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{14}FN_2O_2$ : 237.1034, found: 237.1030

**Rf:** 0.23 (5:5 PE: $CH_2Cl_2$ )

***Tert*-butyl 3-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-1-carboxylate**  
**(81)**



**Chemical Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 378.41 g.mol<sup>-1</sup>

[Ir(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (4 mg, 0.25 mol%), dtbpy (3 mg, 0.54 mol%) and B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (404 mg, 1.59 mmol, 0.75 eq.) were placed in a sealed tube (2-5 mL) under an argon atmosphere. Then a solution of *tert*-butyl 6-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-1-carboxylate (**79**) (500 mg, 2.12 mmol, 1.0 eq.) in THF (4.2 mL) was added and the reaction mixture was placed under stirring at 80 °C for 24 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature, filtered on celite and washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Then the filtrate was concentrated *in vacuo* and purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give a 8:2 mixture of the desired product **80a** and its regioisomer **80b** (188 mg). The mixture was submitted to the **General Procedure A** using 1-(4-bromophenyl)-1*H*-imidazole (**33**) (69 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq.), SPhos (16 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (240 mg, 1.09 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 3.7 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to give a 85:15 mixture of the desired product **81a** and its regioisomer **81b** (74 mg) which was engaged in the following step.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.18 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 8.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.92 (s, 1H, H<sub>23</sub>), 7.80 (d, <sup>6</sup>J(H<sub>2</sub>,F) = 1.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.74–7.69 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.54–7.49 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.34 (bs, 1H, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 7.25 (bs, 1H, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 6.94 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 1.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 1.71 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 161.1 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 239.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 147.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 145.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 136.8 (C<sub>q</sub>), 135.7 (CH, C<sub>23</sub>), 132.7 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 9.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 130.9 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 130.2 (C<sub>q</sub>), 129.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 123.0 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 4.3 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 122.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 122.0 (C<sub>q</sub>), 119.2 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>3</sub>,F) = 3.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 118.4 (C<sub>q</sub>), 118.3 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 105.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 38.6 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 85.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -70.00 (1 × F)

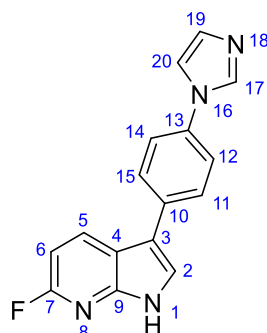
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2983, 1757, 1736, 1560, 1520, 1475, 1420, 1369, 1308, 1256, 1232, 1156, 1053, 974, 850, 810, 777, 732

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 379.1564, found: 379.1561

**Rf:** 0.48 (EtOAc)

**Mp:** 165-167 °C

**3-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**  
**(82)**



**Chemical Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 278.29 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure B** using the 9:1 mixture of *tert*-butyl 3-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-1-carboxylate and its regioisomer (**81**) (70 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.) and Bu<sub>4</sub>NF (950 µL, 0.95 mmol, 5.0 eq.) in THF (1.3 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) and then recrystallised in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and MeOH to give the desired product (30 mg, 7% over three steps) as a brown solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 12.11 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 8.46 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 8.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 8.29 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 7.92 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,NH<sub>1</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.85 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>15</sub>) = 1.8 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>15</sub>), 7.78 (s, 1H, H<sub>19</sub> or H<sub>20</sub>), 7.71 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>15</sub>) = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>14</sub>) = 1.7 Hz, 2H, H<sub>12</sub> & H<sub>14</sub>), 7.13 (s, 1H, H<sub>19</sub> or H<sub>20</sub>), 6.92 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 159.3 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 233.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 145.5 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 18.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 135.4 (CH, C<sub>17</sub>), 134.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 133.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 132.8 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 9.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>), 129.8 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>20</sub>), 127.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>15</sub>), 123.5 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 4.1 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 120.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>12</sub> & C<sub>14</sub>), 118.0 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>20</sub>), 115.2 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 2.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 114.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 101.3 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 38.6 Hz, CH, C<sub>5</sub>)

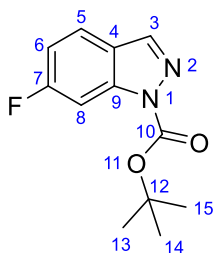
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -75.55 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3117, 1542, 1429, 1217, 1056, 804

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>4</sub>: 279.1041, found: 279.1043

**Rf:** 0.48 (EtOAc)

**Mp:** 233-235 °C

**Tert-butyl 6-fluoro-1H-indazole-1-carboxylate****(83)****Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**Molecular Weight:** 236.25 g.mol<sup>-1</sup>

A solution of 6-fluoro-1H-indazole (1.0 g, 7.35 mmol, 1.0 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.0 mL) placed under an argon atmosphere was prepared. To this mixture was added a solution of Boc<sub>2</sub>O (1.92 g, 8.82 mmol, 1.2 eq.), DMAP (179 mg, 1.47 mmol, 0.2 eq.) and Et<sub>3</sub>N (200 µL, 1.47 mmol, 0.2 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.0 mL). The reaction mixture was left under stirring at room temperature under argon for 16 h. Then the reaction was quenched by addition of distilled water and was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was then purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give a 8:2 mixture of the desired protected indazole and its N2-alkylated regioisomer (1.45 g) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.13 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.88 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.6 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.68 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.08 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 1.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.72 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 163.6 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 247.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 149.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 140.5 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 13.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 139.4 (CH, C<sub>3</sub>), 122.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 122.4 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.8 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 113.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 25.7 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 101.6 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.6 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 85.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -110.51 (1 × F)

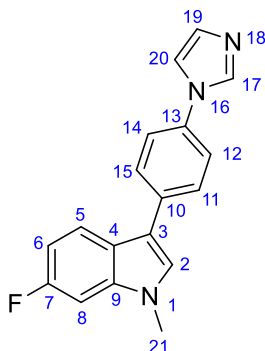
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2989, 1730, 1621, 1475, 1414, 1375, 1351, 1302, 1275, 1153, 1105, 1020, 947, 853, 762, 625

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+Na+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>: 259.0853, found: 259.0854

**Rf:** 0.23 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 99-101 °C

**3-(4-(1*H*-Imidazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1-methyl-1*H*-indole**  
**(86)**



**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 291.33 g.mol<sup>-1</sup>

A solution of MeI (14  $\mu$ L, 0.22 mmol, 1.0 eq.) in THF (500  $\mu$ L) was prepared and placed under an argon atmosphere. In parallel, NaH (9 mg, 0.37 mmol, 1.7 eq.) was added batchwise to a solution of 3-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole (**51**) in THF (500  $\mu$ L) at 0 °C under an argon atmosphere. The mixture was left under stirring at 0 °C for 30 min and brought to room temperature. Then the first solution was added dropwise to the last one and the reaction mixture was left under stirring at room temperature for 6 h. The media was then cooled to 0 °C, quenched with ice-cold water and diluted with EtOAc. Thus, an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified through silica gel chromatography (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired methylated product (45 mg, 70%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.93 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 7.83 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.72 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>15</sub>), 7.46 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>15</sub>) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>12</sub> & H<sub>14</sub>), 7.36 (s, 1H, H<sub>19</sub> or H<sub>20</sub>), 7.27 (m, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>19</sub> or H<sub>20</sub>), 7.07 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.99 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 1.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.82 (s, 3H, H<sub>21</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  160.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 239.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 137.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 11.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 135.9 (CH, C<sub>17</sub>), 135.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 135.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 130.6 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>20</sub>), 128.5 (2  $\times$  CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>15</sub>), 127.1 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.5 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 122.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 122.1 (2  $\times$  CH<sub>Ar</sub>, C<sub>12</sub> & C<sub>14</sub>), 120.7 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.1 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 118.5 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>20</sub>), 115.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 109.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.3 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 96.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 26.0 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 33.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>21</sub>)

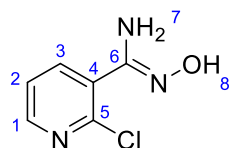
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -119.94 (1  $\times$  F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3117, 2931, 1621, 1554, 1475, 1305, 1238, 1059, 974, 789, 659

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>3</sub>: 292.1245, found: 292.1248

**Rf:** 0.51 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 141-143 °C

**2-Chloro-*N'*-hydroxynicotinimidamide****(87)**

**Chemical Formula:** C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 171.58 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 2-chloro-3-pyridinecarbonitrile (300 mg, 2.20 mmol, 1.0 eq.) and Et<sub>3</sub>N (0.670 mL, 4.80 mmol, 2.2 eq.) in THF (4.5 mL) was added hydroxylamine hydrochloride (152 mg, 2.20 mmol, 1.0 eq.). The reaction mixture was left under stirring at reflux for 16 h, cooled to room temperature and then cooled to 0°C in an ice bath. The media was filtered and washed with Et<sub>2</sub>O. The filtrate was recovered, and the solvent removed *in vacuo*. The crude material was taken up in Et<sub>2</sub>O and the precipitate was isolated and dried under reduced pressure to give the desired product (120 mg, 40%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9.60 (s, 1H, OH<sub>8</sub>), 8.43 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>1</sub>,H<sub>2</sub>) = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>1</sub>,H<sub>3</sub>) = 2.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.84 (dd, <sup>4</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>2</sub>) = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>1</sub>) = 2.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.45 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>3</sub>) = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>1</sub>) = 4.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.95 (s, 2H, NH<sub>7</sub>)

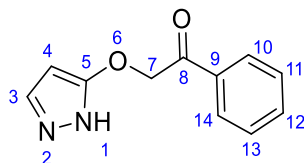
**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 149.7 (CH, C<sub>1</sub>), 149.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>), 149.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 140.2 (CH, C<sub>3</sub>), 130.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 122.8 (CH, C<sub>2</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3447, 3313, 3177, 1663, 1610, 1586, 1568, 1407, 1368, 1122, 1067, 919, 805

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>3</sub>O: 172.0272, found: 172.0274

**Rf:** 0.20 (4:6 PE:EtOAc)

**Mp:** 102-104 °C

**2-((1*H*-Pyrazol-5-yl)oxy)-1-phenylethan-1-one****(88)****Chemical Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**Molecular Weight:** 202.21 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure C** using 1*H*-pyrazol-5-ol (90 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq.), 2-bromo-1-phenylethan-1-one (438 mg, 2.20 mmol, 2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (228 mg, 1.65 mmol, 1.5 eq.) in DMF (20 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (4:6 PE:EtOAc) to afford the desired product (169 mg, 84%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.96 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.1 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.58 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.3 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7.46 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.4 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 7.31 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.82 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.46 (s, 2H, H<sub>7</sub>)

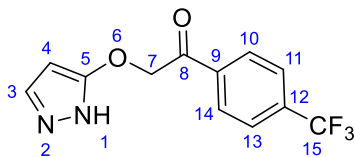
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  194.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 163.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 134.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 133.8 (CH, C<sub>12</sub>), 130.6 (CH, C<sub>3</sub>), 128.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 128.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 91.2 (CH, C<sub>4</sub>), 71.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3339, 29297, 1698, 1540, 1484, 1448, 1289, 1227, 1107, 1001, 962, 911, 752, 686, 633, 567

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 203.0815, found: 203.0812

**Rf:** 0.27 (4:6 PE:EtOAc)

**2-((1*H*-Pyrazol-5-yl)oxy)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-one**  
**(89)**



**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 270.21 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure C** using 1*H*-pyrazol-5-ol (100 mg, 1.19 mmol, 1.0 eq.), 2-bromo-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-one (633 mg, 2.38 mmol, 2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (246 mg, 1.78 mmol, 1.5 eq.) in DMF (24 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (98:2 PE:EtOAc) to afford the desired product (101 mg, 31%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  9.16 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 8.10 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.1 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.75 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.1 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 7.36 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.86 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.45 (s, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  194.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 163.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 137.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 134.9 (t, <sup>2</sup>J(C<sub>12</sub>,F) = 32.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 130.6 (CH, C<sub>3</sub>), 128.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 126.0 (q, <sup>3</sup>J(C<sub>11</sub>,F) = <sup>3</sup>J(C<sub>13</sub>,F) = 3.8 Hz, 2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 122.3 (t, <sup>1</sup>J(C<sub>15</sub>,F) = 273.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 91.5 (CH, C<sub>4</sub>), 71.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>)

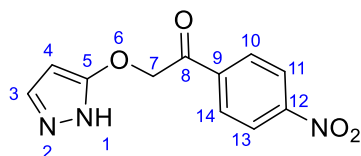
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -63.24 (1 × CF<sub>3</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2950, 1831, 1475, 1454, 1123, 1023

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 271.0689, found: 271.0694

**Rf:** 0.32 (6:4 PE:EtOAc)

**2-((1*H*-Pyrazol-5-yl)oxy)-1-(4-nitrophenyl)ethan-1-one**  
**(90)**



**Chemical Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 247.21 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure C** using 1*H*-pyrazol-5-ol (300 mg, 3.57 mmol, 1.0 eq.), 2-bromo-1-(4-nitrophenyl)ethan-1-one (1.74 g, 7.14 mmol, 2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (741 mg, 5.36 mmol, 1.5 eq.) in DMF (24 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (6:4 PE:EtOAc) to afford the desired product (256 mg, 29%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.36–8.28 (m, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 8.19–8.11 (m, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.36 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.84 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.43 (s, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 194.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 162.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 150.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 139.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.7 (CH, C<sub>3</sub>), 129.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 124.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 91.5 (CH, C<sub>4</sub>), 71.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>)

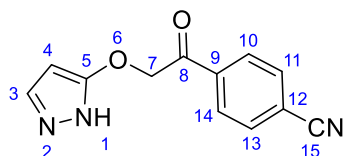
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3393, 2989, 2904, 1703, 1471, 1347, 1225, 1075, 840, 746

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 248.0666, found: 248.0669

**Rf:** 0.37 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 147-149 °C

**4-(2-((1*H*-Pyrazol-5-yl)oxy)acetyl)benzonitrile**  
**(91)**



**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 227.22 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure C** using 1*H*-pyrazol-5-ol (300 mg, 3.57 mmol, 1.0 eq.), 4-(2-bromoacetyl)benzonitrile (1.60 g, 7.14 mmol, 2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (739 mg, 5.35 mmol, 1.5 eq.) in DMF (25 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (EtOAc) to afford the desired product (463 mg, 57%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.12–8.05 (m, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.81–7.75 (m, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 7.36 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.85 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.42 (s, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 194.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 162.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 137.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 132.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 130.7 (CH, C<sub>3</sub>), 128.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 117.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 117.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 91.5 (CH, C<sub>4</sub>), 71.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>)

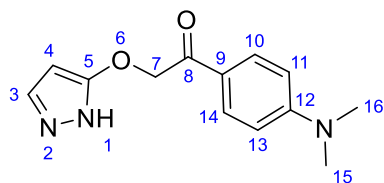
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3163, 2941, 2230, 1682, 1484, 1285, 1004, 762

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 228.0768, found: 228.0771

**R<sub>f</sub>:** 0.29 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 142-144 °C

**2-((1*H*-Pyrazol-5-yl)oxy)-1-(4-(dimethylamino)phenyl)ethan-1-one**  
**(92)**



**Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 245.28 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure C** using 1*H*-pyrazol-5-ol (175 mg, 2.08 mmol, 1.0 eq.), 2-bromo-1-(4-(dimethylamino)phenyl)ethan-1-one (1.0 g, 4.15 mmol, 2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (431 mg, 3.12 mmol, 1.5 eq.) in DMF (14 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to afford the desired product (122 mg, 24%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 7.93–7.85 (m, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.43 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.80–6.71 (m, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.76 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.38 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 3.08 (s, 6H, H<sub>15</sub> & H<sub>16</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 194.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 164.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 155.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 131.5 (CH, C<sub>3</sub>), 131.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 123.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 111.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 90.8 (CH, C<sub>4</sub>), 71.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 40.07 (2 × CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>16</sub>)

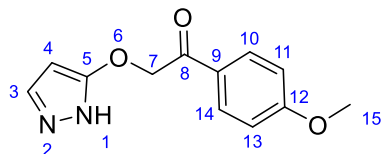
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3344, 3135, 1657, 1596, 1537, 1469, 1429, 1381, 1267, 1193, 1106, 806, 778, 583

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 246.1237, found: 246.1239

**R<sub>f</sub>:** 0.21 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 168-170 °C

**2-((1*H*-Pyrazol-5-yl)oxy)-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one**  
**(93)**



**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 232.24 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure C** using 1*H*-pyrazol-5-ol (300 mg, 3.57 mmol, 1.0 eq.), 2-bromo-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one (1.63 g, 7.14 mmol, 2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (739 mg, 5.35 mmol, 1.5 eq.) in DMF (25 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:EtOAc) to afford the desired product (652 mg, 79%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)** δ 9.25 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.96 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.8 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.33 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.94 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.8 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.84 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.42 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 3.86 (s, 3H, H<sub>15</sub>)

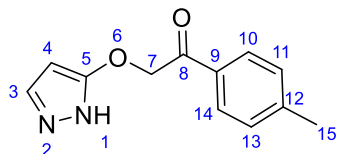
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 193.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 164.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 163.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 130.5 (3 × CH, C<sub>3</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 127.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 114.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 91.5 (CH, C<sub>4</sub>), 70.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3242, 1679, 1600, 1480, 1236, 1177, 1104, 988, 835, 764

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 233.0921, found: 233.0927

**R<sub>f</sub>:** 0.18 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 132-134 °C

**2-((1*H*-Pyrazol-5-yl)oxy)-1-(*p*-tolyl)ethan-1-one****(94)**

**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 216.24 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure C** using 1*H*-pyrazol-5-ol (300 mg, 3.57 mmol, 1.0 eq.), 2-bromo-1-(*p*-tolyl)ethan-1-one (1.51 g, 7.14 mmol, 2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (739 mg, 5.35 mmol, 1.5 eq.) in DMF (25 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:EtOAc) to afford the desired product (463 mg, 60%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.89 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.34 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.28 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.85 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.44 (s, 2H, H<sub>17</sub>), 2.41 (s, 3H, H<sub>15</sub>)

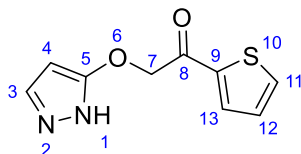
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 194.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 163.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 144.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 132.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.5 (CH, C<sub>3</sub>), 129.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 128.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 91.5 (CH, C<sub>4</sub>), 70.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3341, 2925, 2857, 1696, 1605, 1540, 1486, 1232, 1108, 965, 811, 733

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 217.0974, found: 217.0972

**Rf:** 0.23 (6:4 PE:EtOAc)

**2-((1*H*-Pyrazol-5-yl)oxy)-1-(thiophen-2-yl)ethan-1-one**  
**(96)**



**Chemical Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S  
**Molecular Weight:** 208.24 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure C** using 1*H*-pyrazol-5-ol (300 mg, 3.57 mmol, 1.0 eq.), 2-bromo-1-(thiophen-2-yl)ethan-1-one (1.46 g, 7.14 mmol, 2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (739 mg, 5.35 mmol, 1.5 eq.) in DMF (25 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:EtOAc) to afford the desired product (184 mg, 25%) as a translucent oil.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.90 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = 3.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>13</sub>) = 1.1 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 7.69 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>12</sub>) = 5.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>11</sub>) = 1.1 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 7.40 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.16 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>13</sub>) = 4.4 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 5.87 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.32 (s, 2H, H<sub>7</sub>)

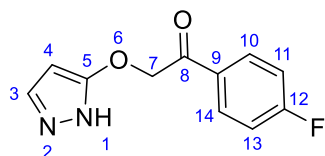
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 187.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 162.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 140.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 134.4 (CH, C<sub>13</sub>), 132.8 (CH, C<sub>11</sub>), 130.9 (CH, C<sub>3</sub>), 128.4 (CH, C<sub>12</sub>), 91.4 (CH, C<sub>4</sub>), 71.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3323, 2927, 2855, 1672, 1541, 1486, 1413, 1243, 1055, 848

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 209.0379, found: 209.0379

**Rf:** 0.15 (8:2 PE:EtOAc)

**2-((1*H*-Pyrazol-5-yl)oxy)-1-(4-fluorophenyl)ethan-1-one**  
**(97)**



**Chemical Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 220.20 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure C** using 1*H*-pyrazol-5-ol (300 mg, 3.57 mmol, 1.0 eq.), 2-bromo-1-(4-fluorophenyl)ethan-1-one (1.54 g, 7.14 mmol, 2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (742 mg, 5.37 mmol, 1.5 eq.) in DMF (24 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:EtOAc) to afford the desired product (371 mg, 47%) as a slightly yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  9.52 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 8.06–7.97 (m, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.35 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>) = 2.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.14 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,F) = 8.6 Hz, 1H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.84 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub>) = 2.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.41 (s, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  193.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 166.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>12</sub>,F) = 255.7 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 163.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 131.2 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 3.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.9 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>14</sub>,F) = <sup>3</sup>J(C<sub>14</sub>,F) = 9.4 Hz, 2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 130.6 (CH, C<sub>3</sub>), 116.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>11</sub>,F) = <sup>2</sup>J(C<sub>13</sub>,F) = 21.9 Hz, 2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 91.3 (CH, C<sub>4</sub>), 71.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -103.81 (1 × F)

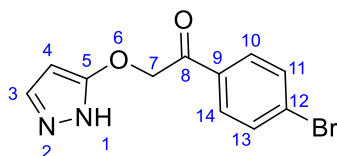
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2959, 2922, 2853, 1696, 1596, 1514, 1223, 1162, 762, 586, 574

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 221.0721, found: 221.0722

**R<sub>f</sub>:** 0.20 (4:6 PE:EtOAc)

**Mp:** 187-189 °C

**2-((1*H*-Pyrazol-5-yl)oxy)-1-(4-bromophenyl)ethan-1-one**  
**(98)**



**Chemical Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 281.11 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure C** using 1*H*-pyrazol-5-ol (200 mg, 2.38 mmol, 1.0 eq.), 2-bromo-1-(4-bromophenyl)ethan-1-one (1.32 g, 4.76 mmol, 2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (493 mg, 3.57 mmol, 1.5 eq.) in DMF (16 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (6:4 PE:EtOAc) to afford the desired product (310 mg, 46%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.82 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 7.95–7.85 (m, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.81–7.71 (m, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 7.50 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>) = 2.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.71 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub>) = 2.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.46 (s, 2H, H<sub>7</sub>)

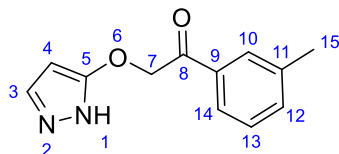
**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 194.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 162.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 133.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 131.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 130.2 (CH, C<sub>3</sub>), 129.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 127.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 89.2 (C, C<sub>4</sub>), 70.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3280, 1687, 1585, 1539, 1478, 1396, 1227, 1111, 1066, 984, 961, 817, 772, 754

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 280.9920, found: 280.9920

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 151-153 °C

**2-((1*H*-Pyrazol-5-yl)oxy)-1-(*m*-tolyl)ethan-1-one****(99)**

**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 216.24 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure C** using 1*H*-pyrazol-5-ol (397 mg, 4.72 mmol, 1.0 eq.), 2-bromo-1-(*m*-tolyl)ethan-1-one (2.0 g, 9.43 mmol, 2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (978 mg, 7.08 mmol, 1.5 eq.) in DMF (31 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:EtOAc) to afford the desired product (60 mg, 6%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.78–7.72 (m, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.43 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.6 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7.38 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>12</sub>) = 7.5 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 7.25 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.70 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.32 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 192.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 162.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 139.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 135.1 (CH, C<sub>12</sub>), 134.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>11</sub>), 133.2 (CH, C<sub>3</sub>), 129.0 (CH, C<sub>13</sub>), 128.8 (CH, C<sub>10</sub>), 125.5 (CH, C<sub>14</sub>), 92.5 (CH, C<sub>4</sub>), 57.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

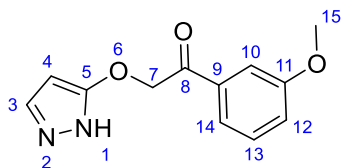
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 1690, 1542, 1317, 1253, 1223, 1165, 1047, 786, 744, 689, 631

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 217.0972, found: 217.0972

**R<sub>f</sub>:** 0.24 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 175-177 °C

**2-((1*H*-Pyrazol-5-yl)oxy)-1-(3-methoxyphenyl)ethan-1-one**  
**(100)**



**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 232.24 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure C** using 1*H*-pyrazol-5-ol (300 mg, 3.57 mmol, 1.0 eq.), 2-bromo-1-(3-methoxyphenyl)ethan-1-one (1.63 g, 7.14 mmol, 2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (739 mg, 5.35 mmol, 1.5 eq.) in DMF (25 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:EtOAc) to afford the desired product (479 mg, 58%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.56 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.6 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 7.52 (s, 1H, H<sub>10</sub>), 7.39 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.9 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.14 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.3 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 5.88 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub>) = 1.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.47 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 3.86 (s, 3H, H<sub>15</sub>)

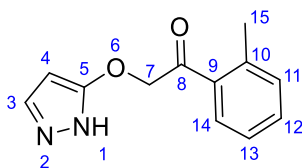
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 194.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 163.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 160.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>11</sub>), 136.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.5 (CH, C<sub>3</sub>), 129.9 (CH, C<sub>13</sub>), 120.6 (CH, C<sub>14</sub>), 120.5 (CH, C<sub>12</sub>), 112.3 (CH, C<sub>10</sub>), 91.6 (CH, C<sub>4</sub>), 71.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3287, 1692, 1595, 1542, 1484, 1264, 1171, 1034, 893, 759

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 233.0921, found: 233.0922

**Rf:** 0.20 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 112-114 °C

**2-((1*H*-Pyrazol-5-yl)oxy)-1-(*o*-tolyl)ethan-1-one****(101)****Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**Molecular Weight:** 216.24 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure C** using 1*H*-pyrazol-5-ol (300 mg, 3.57 mmol, 1.0 eq.), 2-bromo-1-(*o*-tolyl)ethan-1-one (1.51 g, 7.14 mmol, 2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (739 mg, 5.35 mmol, 1.5 eq.) in DMF (25 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:EtOAc) to afford the desired product (289 mg, 37%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.67 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>12</sub>) = 1.5 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 7.39 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>14</sub>) = 1.5 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7.31 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.25 (m, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.79 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.30 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 2.50 (s, 3H, H<sub>15</sub>)

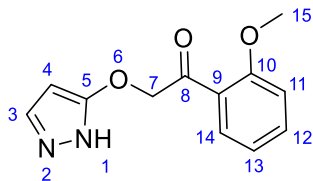
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  198.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 163.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 139.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 135.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 132.2 (CH, C<sub>11</sub>), 132.0 (CH, C<sub>12</sub>), 130.5 (CH, C<sub>3</sub>), 128.4 (CH, C<sub>14</sub>), 125.8 (CH, C<sub>13</sub>), 91.1 (CH, C<sub>4</sub>), 72.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3341, 2925, 2857, 1696, 1605, 1540, 1486, 1232, 1108, 965, 811, 733

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 217.0972, found: 217.0977

**Rf:** 0.22 (7:3 PE:EtOAc)

**2-((1*H*-Pyrazol-5-yl)oxy)-1-(2-methoxyphenyl)ethan-1-one**  
**(102)**



**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 232.24 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure C** using 1*H*-pyrazol-5-ol (300 mg, 3.57 mmol, 1.0 eq.), 2-bromo-1-(2-methoxyphenyl)ethan-1-one (1.63 g, 7.14 mmol, 2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (739 mg, 5.35 mmol, 1.5 eq.) in DMF (25 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:EtOAc) to afford the desired product (380 mg, 49%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (4000 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.95 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>12</sub>) = 1.8 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 7.51 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.4 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7.34 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.04 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.4 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 6.99 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = 8.4 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 5.85 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.40 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 3.95 (s, 3H, H<sub>15</sub>)

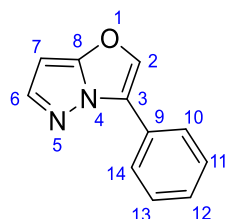
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 195.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 163.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 159.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 134.7 (CH, C<sub>12</sub>), 131.2 (CH, C<sub>14</sub>), 130.4 (CH, C<sub>3</sub>), 125.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 121.1 (CH, C<sub>13</sub>), 111.6 (CH, C<sub>11</sub>), 91.4 (CH, C<sub>4</sub>), 74.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3159, 2945, 1682, 1595, 1483, 1285, 1098, 1006, 972, 762

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 233.0921, found: 233.0925

**Rf:** 0.20 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 140-142 °C

**3-Phenylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(103)**

**Chemical Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O  
**Molecular Weight:** 184.20 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure D** using 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-1-phenylethan-1-one (**88**) (150 mg, 0.74 mmol, 1.0 eq.) and *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (155 mg, 0.74 mmol, 1.0 eq.) in a 2:8 AcOH:Toluene mixture (27 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (8:2 PE:EtOAc) to afford the desired product (144 mg, 56%) as a brown solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.05 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.5 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.81 (bs, 1H, H<sub>6</sub>), 7.71 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.45 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.6 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 7.44–7.38 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 5.89 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

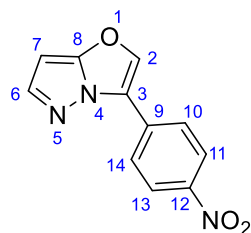
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 154.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 144.8 (CH, C<sub>6</sub>), 134.3 (CH, C<sub>2</sub>), 129.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 129.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 126.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub> or C<sub>9</sub>), 125.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 125.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub> or C<sub>9</sub>), 80.6 (CH, C<sub>7</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3146, 3106, 2923, 1729, 1567, 1458, 1066, 927, 717, 684

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O: 185.0709, found: 185.0710

**R<sub>f</sub>:** 0.38 (95:5 PE:EtOAc)

**Mp:** 59-61 °C

**3-(4-Nitrophenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(105)**

**Chemical Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 229.20 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure D** using 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-1-(4-nitrophenyl)ethan-1-one (**90**) (230 mg, 0.93 mmol, 1.0 eq.) and *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (177 mg, 0.93 mmol, 1.0 eq.) in a 2:8 AcOH:Toluene mixture (93 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (60 mg, 28%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.36 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>13</sub>) = 1.7 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 8.29 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14</sub>) = 1.7 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.91 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.84 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 5.96 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

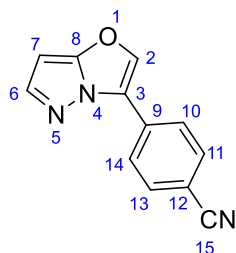
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 155.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 147.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 145.4 (CH, C<sub>6</sub>), 136.6 (CH, C<sub>2</sub>), 131.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 126.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 125.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 124.5 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 81.3 (CH, C<sub>7</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3150, 2922, 1507, 1347, 1329, 1084, 853, 723

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 230.0560, found: 230.0565

**Rf:** 0.65 (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 214-216 °C

**4-(Pyrazolo[5,1-*b*]oxazol-3-yl)benzonitrile****(106)**

**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 209.21 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure D** using 4-(2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)acetyl)benzonitrile (**91**) (207 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.) and *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (173 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.) in a 2:8 AcOH:Toluene mixture (60 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (109 mg, 52%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.22 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14</sub>) = 1.8 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.86 (d, <sup>6</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.82 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.3 Hz, <sup>6</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>2</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.78 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>13</sub>) = 1.8 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.94 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

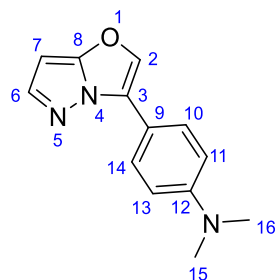
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  154.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 145.2 (CH, C<sub>6</sub>), 136.0 (CH, C<sub>2</sub>), 132.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 129.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 125.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 125.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 118.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 112.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 81.1 (CH, C<sub>7</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3196, 3146, 2222, 1569, 1451, 1254, 1077, 1018, 926, 843, 729

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O: 210.0662, found: 210.0662

**R<sub>f</sub>:** 0.57 (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 202-204 °C

**N,N-Dimethyl-4-(pyrazolo[5,1-*b*]oxazol-3-yl)aniline****(107)**

**Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 227.27 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure D** using 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-1-(4-(dimethylamino)phenyl)ethan-1-one (**92**) (120 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) and *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (103 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) in a 2:8 AcOH:Toluene mixture (49 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (8:2 PE:EtOAc) to afford the desired product (30 mg, 27%) as a slightly brown solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 7.93 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.90–7.81 (m, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.76 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.3 Hz, <sup>6</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>2</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.88–6.80 (m, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.92 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.00 (s, 6H, H<sub>15</sub> & H<sub>16</sub>)

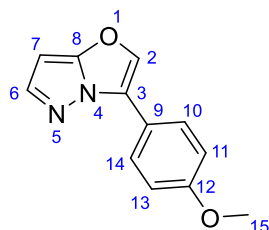
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 156.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 152.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 145.6 (CH, C<sub>6</sub>), 134.8 (CH, C<sub>2</sub>), 128.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 127.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 113.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 113.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 81.2 (CH, C<sub>7</sub>), 40.4 (2 × CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>16</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3126, 2925, 1608, 1572, 1520, 1442, 1405, 1363, 1232, 1065, 923, 823, 729, 707, 625

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O: 228.1131, found: 228.1133

**R<sub>f</sub>:** 0.68 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 144–146 °C

**3-(4-Methoxyphenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(108)**

**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 214.22 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure D** using 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one (**93**) (100 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq.) and *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (82 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq.) in a 2:8 AcOH:Toluene mixture (30 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to afford the desired product (3 mg, 3%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.98 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.79 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.63 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.01 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.87 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 3.86 (s, 3H, H<sub>15</sub>)

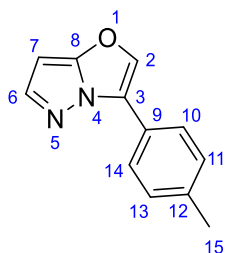
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  160.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 154.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 144.8 (CH, C<sub>6</sub>), 133.4 (CH, C<sub>2</sub>), 127.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 126.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 118.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 114.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 80.6 (CH, C<sub>7</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3150, 3127, 3016, 2935, 2844, 1604, 1569, 1508, 1300, 1245, 1179, 1064, 1030, 929, 822, 736

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 215.0815, found: 215.0817

**Rf:** 0.80 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 82-84 °C

**3-(*p*-Tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(109)**

**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O  
**Molecular Weight:** 198.23 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure D** using 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-1-(*p*-tolyl)ethan-1-one (**94**) (180 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq.) and *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (156 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq.) in a 2:8 AcOH:Toluene mixture (60 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (78 mg, 48%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.94 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.80 (bs, 1H, H<sub>6</sub>), 7.68 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.30 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.88 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.41 (s, 3H, H<sub>15</sub>)

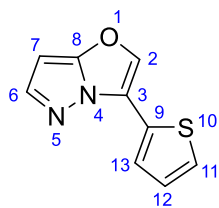
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 154.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 144.8 (CH, C<sub>6</sub>), 139.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 134.0 (CH, C<sub>2</sub>), 129.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 127.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 125.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 122.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 80.6 (CH, C<sub>7</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3183, 2922, 1721, 1565, 1458, 1066, 925, 813, 755, 703

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O: 199.0866, found: 199.0866

**Rf:** 0.34 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 94-96 °C

**3-(Thiophen-2-yl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(110)**

**Chemical Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>OS  
**Molecular Weight:** 190.22 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure D** using 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-1-(4-bromophenyl)ethan-1-one (**96**) (171 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq. ) and *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (156 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq.) in a 2:8 AcOH:Toluene mixture (60 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (64 mg, 41%) as transparent needles.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.89 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>12</sub>) = 3.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>11</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 7.80 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.3 Hz, <sup>6</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>2</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.67 (d, <sup>6</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.41 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>13</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 7.16 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.1 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>13</sub>) = 3.7 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 5.89 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

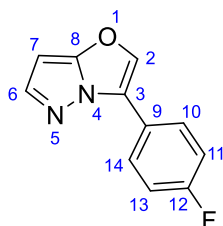
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  154.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 145.1 (CH, C<sub>6</sub>), 133.8 (CH, C<sub>2</sub>), 128.0 (CH, C<sub>12</sub>), 127.2 (CH, C<sub>13</sub>), 126.3 (CH, C<sub>11</sub>), 125.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 122.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 81.0 (CH, C<sub>7</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3106, 2924, 1571, 1404, 1170, 1058, 910, 847

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>OS: 191.0274, found: 191.0274

**Rf:** 0.50 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 74-76 °C

**3-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(111)**

**Chemical Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>O  
**Molecular Weight:** 202.19 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure D** using 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-1-(4-fluorophenyl)ethan-1-one (**97**) (200 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.) and *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (173 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.) in a 2:8 AcOH:Toluene mixture (91 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (95 mg, 52%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.06 (m, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.80 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 1.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.69 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.19 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.5 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.90 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>5</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>2</sub>) = 1.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 163.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>12</sub>,F) = 249.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 154.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 145.0 (CH, C<sub>6</sub>), 134.1 (d, <sup>6</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 1.9 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 127.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>10</sub>,F) = <sup>3</sup>J(C<sub>14</sub>,F) = 8.3 Hz, 2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 126.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 121.8 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 3.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 116.4 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>11</sub>,F) = <sup>2</sup>J(C<sub>13</sub>,F) = 22.0 Hz, 2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 80.9 (CH, C<sub>7</sub>)

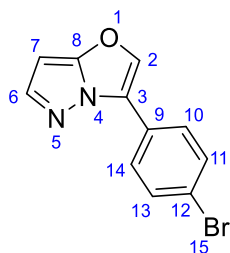
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -110.81 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3104, 1615, 1569, 1505, 1451, 1405, 1238, 1184, 1068, 926, 829, 774, 729, 601

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>2</sub>O: 203.0615, found: 203.0615

**Rf:** 0.72 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 115-117 °C

**3-(4-Bromophenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(112)****Chemical Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O**Molecular Weight:** 263.09 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure D** using 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-1-(4-bromophenyl)ethan-1-one (**98**) (500 mg, 1.78 mmol, 1.0 eq.) and *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (339 mg, 1.78 mmol, 1.0 eq.) in a 2:8 AcOH:Toluene mixture (178 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (8:2 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (208 mg, 44%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8.72 (d, <sup>6</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.18–8.10 (m, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.85 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.3 Hz, <sup>6</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>2</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.81–7.73 (m, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 6.11 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

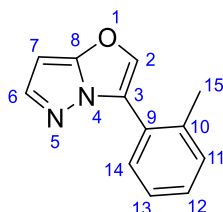
**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  154.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 144.8 (CH, C<sub>6</sub>), 137.4 (CH, C<sub>2</sub>), 132.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 127.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 124.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 124.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 122.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 80.8 (CH, C<sub>7</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3132, 2364, 2343, 1569, 1490, 1411, 1235, 1074, 932, 823, 719, 625

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>2</sub>O: 262.9815, found: 262.9512

**Rf:** 0.75 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 157-159 °C

**3-(*o*-Tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(113)**

**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O  
**Molecular Weight:** 198.23 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure D** using 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-1-(*o*-tolyl)ethan-1-one (**101**) (289 mg, 1.34 mmol, 1.0 eq.) and *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (254 mg, 1.34 mmol, 1.0 eq.) in a 2:8 AcOH:Toluene mixture (115 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (3:7 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (157 mg, 59%) as a transparent solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.08–7.99 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 7.75 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.2 Hz, <sup>6</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>2</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.52 (d, <sup>6</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.40–7.32 (m, 3H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> & H<sub>13</sub>), 5.89 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.45 (s, 3H, H<sub>15</sub>)

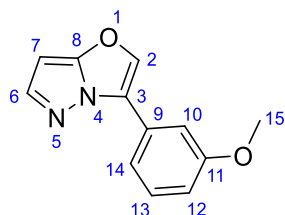
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 154.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 144.7 (CH, C<sub>6</sub>), 136.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 136.2 (CH, C<sub>2</sub>), 131.1 (CH, C<sub>11</sub>), 129.7 (CH, C<sub>12</sub>), 129.5 (CH, C<sub>14</sub>), 126.4 (CH, C<sub>13</sub>), 126.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 124.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 80.6 (CH, C<sub>7</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3149, 2915, 1561, 1452, 1441, 1414, 1339, 1183, 1050, 927, 814, 771

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O: 199.0866, found: 199.0872

**Rf:** 0.37 (3:7 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 50-52 °C

**3-(3-Methoxyphenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(114)**

**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 214.22 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure D** using 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-1-(3-methoxyphenyl)ethan-1-one (**100**) (185 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq.) and *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (152 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq.) in a 2:8 AcOH:Toluene mixture (60 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to afford the desired product (74 mg, 43%) as a translucent oil.

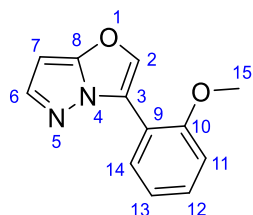
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.80 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.2 Hz, <sup>6</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>2</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.71 (d, <sup>6</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.66 (dd, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>12</sub>) = 2.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14</sub>) = 1.6 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.61 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>10</sub>) = 1.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>12</sub>) = 1.0 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 7.39 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>12</sub>) = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.6 Hz, <sup>5</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>10</sub>) = 0.4 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 6.96 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>10</sub>) = 2.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>14</sub>) = 1.0 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 5.89 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.88 (s, 3H, H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 160.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>11</sub>), 154.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 144.9 (CH, C<sub>6</sub>), 134.7 (CH, C<sub>2</sub>), 130.2 (CH, C<sub>13</sub>), 126.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 126.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 118.1 (CH, C<sub>14</sub>), 115.2 (CH, C<sub>12</sub>), 111.2 (CH, C<sub>10</sub>), 80.7 (CH, C<sub>7</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3006, 2936, 2837, 1760, 1728, 1614, 1510, 1245, 1173, 1079, 1033, 822, 700

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 215.0815, found: 215.0818

**R<sub>f</sub>:** 0.54 (9:1 PE:EtOAc)

**3-(2-Methoxyphenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(115)**

**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 214.22 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure D** using 2-((1*H*-pyrazol-5-yl)oxy)-1-(2-methoxyphenyl)ethan-1-one (**102**) (211 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.) and *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O (173 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.) in a 2:8 AcOH:Toluene mixture (60 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (79 mg, 41%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.96 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>12</sub>) = 1.7 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 8.07 (d, <sup>6</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.80 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.2 Hz, <sup>6</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>2</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.37 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>14</sub>) = 1.7 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7.17 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>11</sub>) = 1.1 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 7.02 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>13</sub>) = 1.1 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 5.89 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.98 (s, 3H, H<sub>15</sub>)

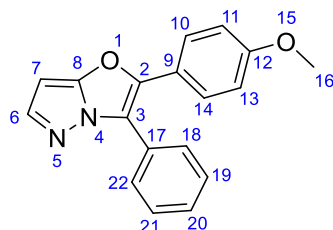
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  156.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 153.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 144.3 (CH, C<sub>6</sub>), 138.5 (CH, C<sub>2</sub>), 129.6 (CH, C<sub>12</sub>), 127.7 (CH, C<sub>14</sub>), 122.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 121.2 (CH, C<sub>13</sub>), 115.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 110.5 (CH, C<sub>11</sub>), 80.2 (CH, C<sub>7</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3205, 3150, 3021, 2846, 1687, 1567, 1499, 1403, 1254, 1065, 1017, 926, 754, 722

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 215.0815, found: 215.0819

**R<sub>f</sub>:** 0.39 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 82-84 °C

**2-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(116)**

**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 290.32 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-phenylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**103**) (40 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.), 1-bromo-4-methoxybenzene (45 mg, 0.24 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (108 mg, 0.33 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.4 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (38 mg, 69%) as a brown oil.

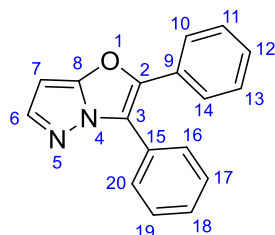
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.88–7.80 (m, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>22</sub>), 7.71 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.60–7.51 (m, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.52–7.40 (m, 3H, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub> & H<sub>21</sub>), 6.95–6.87 (m, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.89 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.84 (s, 3H, H<sub>16</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  160.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 152.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 146.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 144.0 (CH, C<sub>6</sub>), 129.5 (CH, C<sub>20</sub>), 129.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>19</sub> & C<sub>21</sub>), 128.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>22</sub>), 128.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 126.2 (C<sub>q</sub>), 121.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 120.3 (C<sub>q</sub>), 114.5 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 80.7 (CH, C<sub>7</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2980, 2922, 1599, 1572, 1563, 1515, 1411, 1251, 1173, 1024, 932, 832, 765, 694, 680

**HRMS (EI-MS):**  $m/z$  calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 291.1128, found: 291.1133

**Rf:** 0.32 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**2,3-Diphenylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(117)**

**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O  
**Molecular Weight:** 260.30 g.mol<sup>-1</sup>

A solution of 3-phenylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**103**) (70 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq.) with 1-bromo-4-methoxybenzene (79 mg, 0.42 mmol, 1.1 eq.) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (79 mg, 0.57 mmol, 1.5 eq.), in anhydrous dioxane (3.0 mL) was placed under an argon atmosphere. To this solution were then added Pd(OAc)<sub>2</sub> (8.5 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.) and Xantphos (44 mg, 0.08 mmol, 0.2 eq.) and the reaction mixture was stirred at 150 °C for 90 min under microwave irradiations. Once cooled to room temperature, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added to the media which was extracted three times. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaCl, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (95:5 PE:EtOAc) to afford the bis-phenylated product (32 mg, 32%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.85 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>16</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>19</sub>) = 6.6 Hz, 2H, H<sub>16</sub> & H<sub>20</sub>), 7.74 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.63 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>4</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>12</sub>) = 2.3 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.48 (m, 3H, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub> & H<sub>19</sub>), 7.37 (m, 3H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> & H<sub>13</sub>), 5.91 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

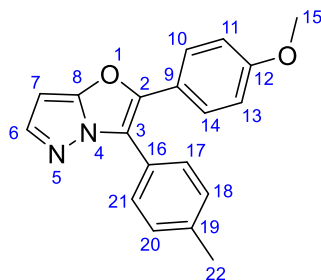
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 152.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 145.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 144.3 (CH, C<sub>6</sub>), 129.6 (CH, C<sub>18</sub>), 129.1 (CH, C<sub>12</sub>), 129.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>19</sub>), 128.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>20</sub>), 128.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 128.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 126.5 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 125.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 121.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 80.5 (CH, C<sub>7</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2931, 2853, 1566, 1439, 1414, 1338, 1187, 1047, 926, 760, 720, 691, 624

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O: 261.1022, found: 261.1023

**R<sub>f</sub>:** 0.26 (95:5 PE:EtOAc)

**Mp:** 88-90 °C

**2-(4-Methoxyphenyl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(118)**

**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 304.35 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**) (40 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), 1-bromo-4-methoxybenzene (41 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (53 mg, 87%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.76–7.68 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.61–7.52 (m, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.27 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>, H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>) = 7.5 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 6.96–6.87 (m, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.88 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>, H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.84 (m, 3H, H<sub>15</sub>), 2.41 (s, 3H, H<sub>22</sub>)

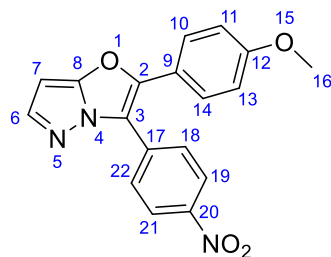
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  160.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 152.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 145.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 144.0 (CH, C<sub>6</sub>), 139.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 129.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 128.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 128.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 123.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 121.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 120.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 114.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 80.5 (CH, C<sub>7</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3148, 2915, 2836, 2232, 1604, 1562, 1521, 1456, 1416, 1251, 1172, 1025, 908, 813, 725

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 305.1285, found: 305.1290

**Rf:** 0.38 (3:7 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**2-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole**  
**(119)**



**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 335.32 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(4-nitrophenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**105**) (44 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.), 1-bromo-4-methoxybenzene (39 mg, 0.21 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (95 mg, 0.29 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.1 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (3:7 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (59 mg, 92%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.32–8.24 (m, 2H, H<sub>19</sub> & H<sub>21</sub>), 8.16–8.08 (m, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>22</sub>), 7.74 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.59–7.51 (m, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.01–6.93 (m, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.93 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.88 (s, 3H, H<sub>16</sub>)

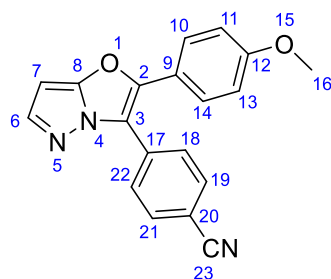
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 161.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 152.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 148.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 147.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>20</sub>), 144.4 (CH, C<sub>6</sub>), 133.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>17</sub>), 129.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 128.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>22</sub>), 124.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>19</sub> & C<sub>21</sub>), 120.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 118.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 114.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 81.0 (CH, C<sub>7</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2977, 2916, 1599, 1581, 1512, 1348, 1333, 1251, 1178, 1065, 1026, 853, 823

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 336.0979, found: 336.0983

**Rf:** 0.41 (3:7 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 169-171 °C

**4-(2-(4-Methoxyphenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazol-3-yl)benzonitrile****(120)**

**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 315.33 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 4-(pyrazolo[5,1-*b*]oxazol-3-yl)benzonitrile (**106**) (42 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), 1-bromo-4-methoxybenzene (41 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (53 mg, 84%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.05 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>19</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>22</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>22</sub>) = 1.7 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>22</sub>), 7.76–7.68 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>19</sub> & H<sub>21</sub>), 7.54 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14</sub>) = 2.1 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 6.97 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>13</sub>) = 2.1 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.92 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.88 (s, 3H, H<sub>16</sub>)

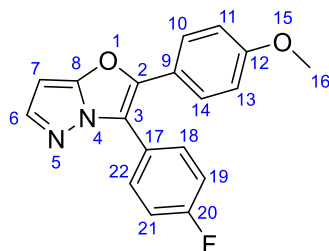
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  161.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 152.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 148.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 144.4 (CH, C<sub>6</sub>), 132.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>19</sub> & C<sub>21</sub>), 131.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>17</sub>), 129.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 128.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>22</sub>), 120.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 118.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 118.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>23</sub>), 114.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 112.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>20</sub>), 80.9 (CH, C<sub>7</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3142, 3080, 3057, 2927, 2842, 2229, 1600, 1564, 1517, 1448, 1295, 1245, 1172, 1043, 930, 845, 724

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 316.1081, found: 316.1082

**R<sub>f</sub>:** 0.14 (6:4 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 160-162 °C

**3-(4-Fluorophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(121)****Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>****Molecular Weight: 308.31 g.mol<sup>-1</sup>**

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(4-fluorophenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**111**) (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), 1-bromo-4-methoxybenzene (52 mg, 0.28 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (124 mg, 0.38 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (14 mg, 0.06 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.8 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (3:7 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (69 mg, 90%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.88–7.80 (m, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>22</sub>), 7.71 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.53 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.16 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>22</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,F) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>19</sub> & H<sub>21</sub>), 6.93 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.89 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 3.85 (s, 3H, H<sub>16</sub>)

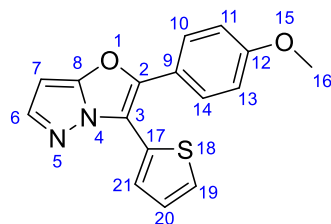
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  163.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>20</sub>,F) = 250.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>20</sub>), 160.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 152.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 146.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 144.1 (CH, C<sub>6</sub>), 130.7 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>18</sub>,F) = <sup>3</sup>J(C<sub>22</sub>,F) = 8.3 Hz, 2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>22</sub>), 128.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 122.4 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>17</sub>,F) = 3.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>17</sub>), 121.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 119.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 116.3 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>19</sub>,F) = <sup>2</sup>J(C<sub>21</sub>,F) = 21.9 Hz, 2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>19</sub> & C<sub>21</sub>), 114.5 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 80.7 (CH, C<sub>7</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3068, 1602, 1572, 1499, 1414, 1260, &eacute;23, 1187, 1162, 1020, 932, 817, 722, 580

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 309.1034, found: 309.1032

**Rf:** 0.15 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 130-132 °C

**2-(4-Methoxyphenyl)-3-(thiophen-2-yl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(123)****Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S****Molecular Weight: 296.34 g.mol<sup>-1</sup>**

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(thiophen-2-yl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**110**) (36 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.), 1-bromo-4-methoxybenzene (39 mg, 0.21 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (95 mg, 0.29 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.1 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (8:2 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (25 mg, 44%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.80 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>20</sub>) = 3.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>21</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 7.74 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.65 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.6 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.42 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>19</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 7.15 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 5.2 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>19</sub>) = 3.7 Hz, 1H, H<sub>20</sub>), 6.97 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.6 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.89 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.87 (s, 3H, H<sub>16</sub>)

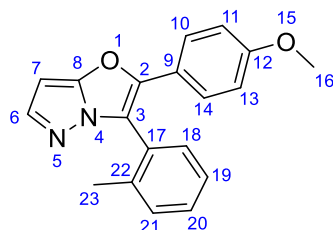
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  160.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 152.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 146.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 144.1 (CH, C<sub>6</sub>), 129.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 128.9 (CH, C<sub>19</sub>), 127.7 (CH, C<sub>20</sub>), 127.1 (CH, C<sub>21</sub>), 126.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 120.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 115.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>17</sub>), 114.5 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 80.7 (CH, C<sub>7</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3099, 2930, 2835, 1605, 1562, 1499, 1250, 1167, 1024, 907, 832, 702

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 297.0692, found: 297.0694

**Rf:** 0.32 (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**2-(4-Methoxyphenyl)-3-(*o*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole**  
**(124)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 304.35 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(*o*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**113**) (40 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), 1-bromo-4-methoxybenzene (41 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (51 mg, 84%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.66 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.51 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>19</sub>) = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>20</sub>) = 1.5 Hz, 1H, H<sub>18</sub>), 7.49–7.28 (m, 5H, H<sub>10</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub> & H<sub>21</sub>), 6.90–6.80 (m, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.90 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 2.25 (s, 3H, H<sub>23</sub>)

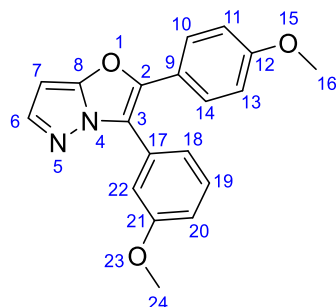
**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  159.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 152.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 146.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 144.0 (CH, C<sub>6</sub>), 138.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>22</sub>), 131.3 (CH, C<sub>18</sub>), 131.1 (CH), 130.4 (CH, C<sub>20</sub>), 126.7 (CH), 126.5 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 125.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>17</sub>), 121.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 119.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 114.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 80.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>23</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2974, 2913, 1612, 1578, 1560, 1515, 1251, 1172, 1025, 929, 832, 763, 721

**HRMS (EI-MS):**  $m/z$  calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 305.1285, found: 305.1284

**Rf:** 0.58 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**3-(3-Methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole**  
**(125)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 320.35 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(3-methoxyphenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**114**) (31 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.), 1-bromo-4-methoxybenzene (30 mg, 0.16 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (68 mg, 0.21 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (6 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (8:2 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (52 mg, 100%) as an orange oil.

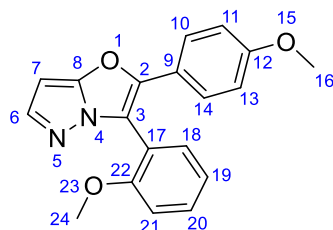
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.71 (bs, 1H, H<sub>6</sub>), 7.57 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.4 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.43 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>19</sub>) = 7.6 Hz, 1H, H<sub>18</sub>), 7.40–7.33 (m, 2H, H<sub>19</sub> & H<sub>22</sub>), 6.97 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>19</sub>) = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J(H,H) = 2.6 Hz, 1H, H<sub>20</sub>), 6.92 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.5 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.88 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 3.84 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>24</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  160.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 160.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>21</sub>), 152.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 146.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 144.1 (CH, C<sub>6</sub>), 130.2 (CH, C<sub>19</sub>), 128.5 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 127.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>17</sub>), 121.2 (C<sub>q</sub> & CH, C<sub>9</sub> & C<sub>18</sub>), 120.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 115.6 (CH, C<sub>20</sub>), 114.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 113.9 (CH, C<sub>22</sub>), 80.5 (CH, C<sub>7</sub>), 55.5 (2 × CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>24</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2926, 2847, 1577, 1514, 1252, 1169, 1024, 808, 773

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 321.1234, found: 321.1235

**Rf:** 0.51 (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**3-(2-Methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(126)**

**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 320.35 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(2-methoxyphenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**115**) (43 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), 1-bromo-4-methoxybenzene (41 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (3:7 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (16 mg, 25%) as an orange oil.

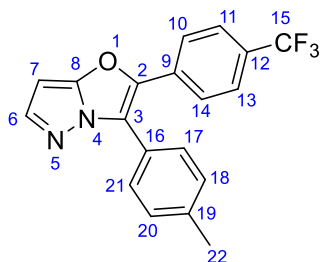
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.68–7.60 (m, 2H, H<sub>6</sub> & H<sub>18</sub>), 7.53–7.44 (m, 1H, H<sub>20</sub>), 7.43 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.8 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.11 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>20</sub>) = 7.5 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 7.04 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 8.4 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 6.85 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.8 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.88 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.81 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 3.68 (s, 3H, H<sub>24</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  159.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 157.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>22</sub>), 152.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 146.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 143.8 (CH, C<sub>6</sub>), 132.1 (CH, C<sub>18</sub>), 131.6 (CH, C<sub>20</sub>), 126.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 122.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 121.3 (CH, C<sub>19</sub>), 116.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 115.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>17</sub>), 114.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 111.9 (CH, C<sub>21</sub>), 80.4 (CH, C<sub>7</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>24</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2927, 2842, 2226, 1598, 1516, 1462, 1250, 1174, 1024, 907, 831, 725

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 321.1234, found: 321.1235

**Rf:** 0.19 (3:7 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**3-(*p*-Tolyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(127)****Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O**Molecular Weight:** 342.32 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**) (40 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene (54 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to afford the desired product (44 mg, 65%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.78–7.72 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.72–7.65 (m, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.61 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 7.33 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 5.91 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.44 (s, 3H, H<sub>22</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  152.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 145.1 (CH, C<sub>6</sub>), 143.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 140.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 132.4–132.3 (m, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.4 (q, <sup>2</sup>J(C<sub>12</sub>,F) = 32.7 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 130.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 129.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 126.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 125.8 (q, <sup>3</sup>J(C<sub>11</sub>,F) = <sup>3</sup>J(C<sub>13</sub>,F) = 3.9 Hz, 2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 124.0 (q, <sup>1</sup>J(C<sub>15</sub>,F) = 272.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 123.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 122.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 80.7 (CH, C<sub>7</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -62.84 (1 × CF<sub>3</sub>)

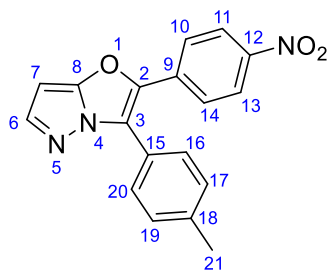
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 1621, 1581, 1569, 1411, 1325, 1165, 1107, 1070, 835, 720

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 343.1053, found: 343.1049

**Rf:** 0.58 (9:1 PE:EtOAc)

**Mp:** 91-93 °C

**2-(4-Nitrophenyl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole**  
**(128)**



**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 319.32 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**) (40 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), 1-bromo-4-nitrobenzene (48 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to afford the desired product (62 mg, 98%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.21 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.9 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 7.80 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.9 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.76 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.68 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>16</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>19</sub>) = 7.8 Hz, 2H, H<sub>16</sub> & H<sub>20</sub>), 7.36 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>16</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>20</sub>) = 7.7 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>19</sub>), 5.93 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.46 (s, 3H, H<sub>21</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  153.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 147.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub> or C<sub>12</sub>), 145.7 (CH, C<sub>6</sub>), 143.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub> or C<sub>12</sub>), 141.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>18</sub>), 135.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>19</sub>), 129.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>20</sub>), 126.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 124.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 124.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 122.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 80.9 (CH, C<sub>7</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>21</sub>)

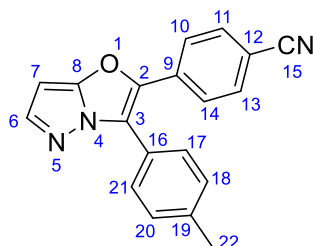
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2986, 2916, 1599, 1506, 1408, 1338, 1324, 1053, 851, 806, 724

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 320.1030, found: 320.1026

**Rf:** 0.27 (9:1 PE:EtOAc)

**Mp:** 223-225 °C

**4-(3-(*p*-Tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazol-2-yl)benzonitrile**  
**(129)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 299.33 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**) (40 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), 4-bromobenzonitrile (40 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (40 mg, 67%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.73 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.67 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 7.7 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.62 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.1 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 7.34 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 7.8 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 5.91 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.45 (s, 3H, H<sub>22</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 152.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 145.4 (CH, C<sub>6</sub>), 143.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 141.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 133.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 132.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 130.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 129.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 126.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 123.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 122.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 118.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 112.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 80.8 (CH, C<sub>7</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>)

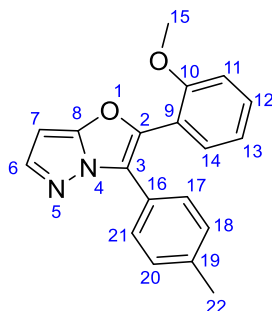
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2925, 2858, 2222, 1724, 1605, 1595, 1455, 1411, 1193, 1052, 930, 810, 701

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O: 300.1131, found: 300.1134

**Rf:** 0.61 (3:7 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 220-222 °C

**2-(2-Methoxyphenyl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole**  
**(130)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 304.35 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**) (40 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), 1-bromo-2-methoxybenzene (41 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (20 mg, 33%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.76 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.69 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>21</sub>) = 1.9 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.52 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>12</sub>) = 1.8 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 7.45 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>14</sub>) = 1.7 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7.18 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>20</sub>) = 2.0 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.04 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>11</sub>) = 1.0 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 6.97 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>13</sub>) = 1.0 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 5.89 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.61 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 2.36 (s, 3H, H<sub>22</sub>)

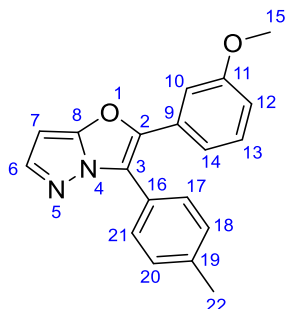
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  157.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 153.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 143.9 (CH, C<sub>6</sub>), 142.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 138.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 131.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>12</sub>), 129.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 127.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 124.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 122.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 120.9 (CH, C<sub>13</sub>), 118.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 111.6 (CH, C<sub>11</sub>), 80.4 (CH, C<sub>7</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2933, 2839, 1565, 1462, 1279, 1250, 1186, 1023, 1521, 1456, 930, 754

**HRMS (EI-MS):**  $m/z$  calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 305.1285, found: 305.1282

**Rf:** 0.44 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**2-(3-Methoxyphenyl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole**  
**(131)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 304.35 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**) (40 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), 1-bromo-3-methoxybenzene (41 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (51 mg, 84%) as a yellow oil.

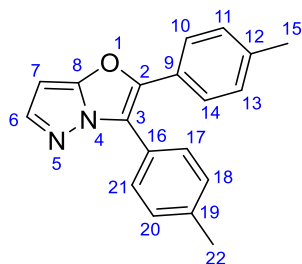
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.76–7.69 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.32–7.27 (m, 3H, H<sub>13</sub>, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.21 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>, H<sub>13</sub>) = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>14</sub>, H<sub>10</sub>) = <sup>4</sup>J(H<sub>14</sub>, H<sub>12</sub>) = 1.4 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 7.19–7.18 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 6.90 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>) = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>12</sub>, H<sub>10</sub>) = <sup>4</sup>J(H<sub>12</sub>, H<sub>14</sub>) = 2.6 Hz, <sup>4</sup>J(H, H) = 1.1 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 5.89 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>, H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.76 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>22</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  159.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>11</sub>), 152.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 145.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 144.5 (CH, C<sub>6</sub>), 140.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 130.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.0 (CH, C<sub>13</sub>), 129.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 129.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 122.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 121.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 118.8 (CH, C<sub>14</sub>), 115.2 (CH, C<sub>12</sub>), 111.5 (CH, C<sub>10</sub>), 80.5 (CH, C<sub>7</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3148, 2924, 1595, 1564, 1421, 1252, 1173, 1051, 851, 785

**HRMS (EI-MS):**  $m/z$  calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 305.1285, found: 305.1290

**R<sub>f</sub>:** 0.20 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**2,3-Di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(132)**

**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O  
**Molecular Weight:** 288.35 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**) (200 mg, 1.01 mmol, 1.0 eq.), 1-bromo-4-methylbenzene (189 mg, 1.11 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (495 mg, 1.52 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (22 mg, 0.10 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (56 mg, 0.20 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (11 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (272 mg, 93%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.72 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.54–7.49 (m, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.28 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.18 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.89 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>22</sub>), 2.38 (s, 3H, H<sub>15</sub>)

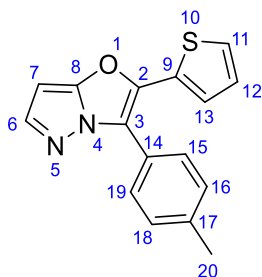
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  152.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 145.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 144.2 (CH, C<sub>6</sub>), 139.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 139.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 129.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 129.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 128.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 126.5 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 126.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 123.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 120.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 80.5 (CH, C<sub>7</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3032, 2919, 1572, 1457, 1417, 1190, 928, 815, 720

**HRMS (EI-MS):**  $m/z$  calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O: 289.1335, found: 289.1336

**Rf:** 0.43 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 103-105 °C

**2-(Thiophen-2-yl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(133)****Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS****Molecular Weight: 280.35 g.mol<sup>-1</sup>**

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**) (40 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), 2-bromothiophene (36 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (3:7 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (13 mg, 23%) as a yellow oil.

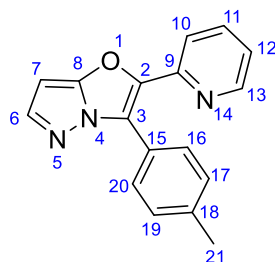
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.78 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>16</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>18</sub>) = 8.2 Hz, 2H, H<sub>15</sub> & H<sub>19</sub>), 7.71 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.38 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>12</sub>) = 3.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>11</sub>) = 1.1 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 7.36 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>13</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 7.31 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>16</sub>,H<sub>15</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>19</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>16</sub> & H<sub>18</sub>), 7.06 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.1 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>13</sub>) = 3.7 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 5.88 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>20</sub>)

**<sup>13</sup>C DEPT-135 NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  144.6 (CH, C<sub>6</sub>), 129.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>18</sub>), 128.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>19</sub>), 127.7 (CH, C<sub>12</sub>), 126.9 (CH, C<sub>11</sub>), 126.6 (CH, C<sub>13</sub>), 80.7 (CH, C<sub>7</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>20</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2971, 2921, 2865, 1650, 1567, 1409, 1356, 1248, 1178, 1049, 845, 733

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OS: 281.0743, found: 281.0749

**Rf:** 0.21 (3:7 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**2-(Pyridin-2-yl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(134)**

**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 275.31 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**) (40 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), 2-bromopyridine (38 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to afford the desired product (31 mg, 52%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.63 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>12</sub>) = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>11</sub>) = 1.4 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 7.93–7.84 (m, 2H, H<sub>16</sub> & H<sub>20</sub>), 7.76 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.73–7.59 (m, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>11</sub>), 7.32 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>16</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>20</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>19</sub>), 7.23 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>13</sub>) = 4.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>10</sub>) = 1.6 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 5.91 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.43 (s, 3H, H<sub>21</sub>)

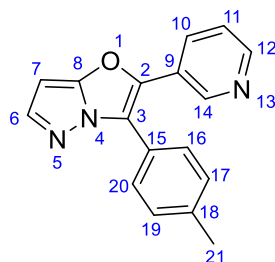
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 152.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 149.9 (CH, C<sub>13</sub>), 148.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 145.3 (CH, C<sub>6</sub>), 144.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 140.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>18</sub>), 136.6 (CH, C<sub>11</sub>), 129.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 129.5 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 124.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 123.2 (CH, C<sub>12</sub>), 122.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 121.2 (CH, C<sub>10</sub>), 80.7 (CH, C<sub>7</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>21</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2977, 2925, 2846, 1571, 1469, 1428, 1408, 1187, 1068, 929, 810, 784, 725

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O: 276.1131, found: 276.1136

**Rf:** 0.29 (9:1 PE:EtOAc)

**Mp:** 97-99 °C

**2-(Pyridin-3-yl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(135)**

**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 275.31 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**) (40 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), 3-bromopyridine (35 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to afford the desired product (30 mg, 54%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.88 (d, <sup>4</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>10</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 8.56 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 4.5 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7.91 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14</sub>) = 1.9 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.73 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.68 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>16</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>19</sub>) = 7.8 Hz, 2H, H<sub>16</sub> & H<sub>20</sub>), 7.30 (m, 3H, H<sub>11</sub>, H<sub>17</sub> & H<sub>19</sub>), 5.91 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.1 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>21</sub>)

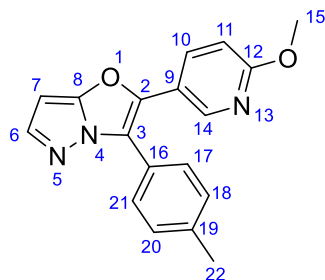
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  153.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 149.6 (CH, C<sub>12</sub>), 147.2 (CH, C<sub>14</sub>), 144.9 (CH, C<sub>6</sub>), 142.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 140.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>18</sub>), 133.2 (CH, C<sub>10</sub>), 130.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>19</sub>), 128.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>20</sub>), 125.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 123.6 (CH, C<sub>11</sub>), 122.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 122.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 80.8 (CH, C<sub>7</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>21</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3113, 3039, 1734, 1558, 1414, 1351, 1188, 1062, 932, 806, 754

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O: 276.1131, found: 276.1134

**Rf:** 0.51 (8:2 PE:EtOAc)

**Mp:** 126-128 °C

**2-(6-Methoxypyridin-3-yl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(136)****Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>****Molecular Weight: 305.34 g.mol<sup>-1</sup>**

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**) (40 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), 5-bromo-2-methoxypyridine (48 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (11 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.5 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (3:7 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (36 mg, 59%) as a yellow oil.

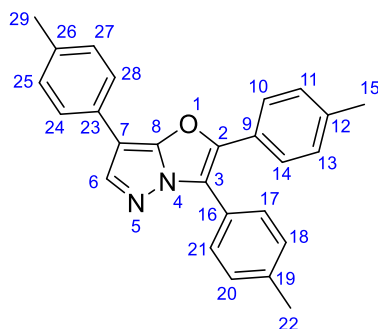
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.45 (dd, <sup>4</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>10</sub>) = 2.5 Hz, <sup>5</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>11</sub>) = 0.8 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 7.77 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14</sub>) = 2.5 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.73–7.64 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.29 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 6.76 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 8.7 Hz, <sup>5</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>14</sub>) = 0.8 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 5.90 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.97 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 2.41 (s, 3H, H<sub>22</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  164.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 152.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 145.5 (CH, C<sub>14</sub>), 144.4 (CH, C<sub>6</sub>), 143.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 140.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 136.7 (CH, C<sub>10</sub>), 130.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 128.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 122.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 121.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 118.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 111.3 (CH, C<sub>11</sub>), 80.7 (CH, C<sub>7</sub>), 53.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3151, 3039, 2945, 2228, 1559, 1370, 1284, 1254, 928, 820, 799

**HRMS (EI-MS):**  $m/z$  calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 306.1237, found: 306.1237

**Rf:** 0.70 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**2,3,7-Tri-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(137)****Chemical Formula: C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O****Molecular Weight: 378.48 g.mol<sup>-1</sup>**

The reaction was carried out as described in **General Procedure G** using 7-iodo-2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**138**) (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), *p*-tolylboronic acid (24 mg, 0.18 mmol, 1.5 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (51 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.7 mg, 0.012 mmol, 0.1 eq.) and SPhos (9.9 mg, 0.024 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (1.2 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (34 mg, 76%) as a brown solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.01 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.73 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 8.6 Hz, 1H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.59 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>24</sub>,H<sub>25</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>28</sub>,H<sub>27</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>24</sub> & H<sub>28</sub>), 7.58 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.1 Hz, 1H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.29 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 7.8 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.24–7.19 (m, 4H, H<sub>11</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>25</sub> & H<sub>27</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>22</sub>), 2.40 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 2.38 (s, 3H, H<sub>29</sub>)

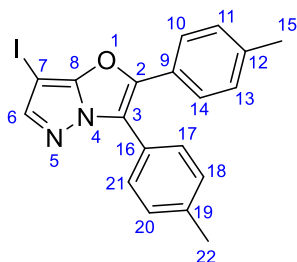
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  149.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 146.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 141.2 (CH, C<sub>6</sub>), 139.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 139.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 135.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>26</sub>), 129.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 129.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub> or C<sub>25</sub> & C<sub>27</sub>), 129.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub> or C<sub>25</sub> & C<sub>27</sub>), 128.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 128.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>23</sub>), 126.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 126.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 124.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>24</sub> & C<sub>28</sub>), 122.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 121.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 98.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub> or C<sub>22</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub> or C<sub>22</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>29</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2919, 2364, 1639, 1524, 1423, 1175, 1050, 950, 817, 722

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O: 379.1805, found: 379.1804

**Rf:** 0.19 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 169-171 °C

**7-Iodo-2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(138)**

**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>IN<sub>2</sub>O  
**Molecular Weight:** 414.25 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure F** using 2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**132**) (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.), and NIS (45 mg, 0.20 mmol, 1.2 eq.) in DMF (0.85 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (62 mg, 89%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.71–7.63(m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.57–7.49 (m, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.28 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>, H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>) = 6.2 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.23–7.14 (m, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 2.41 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>22</sub>), 2.38 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>22</sub>)

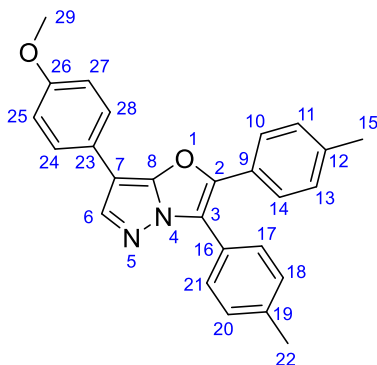
**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  153.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 148.2 (CH, C<sub>6</sub>), 146.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 140.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 139.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 129.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 129.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 128.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 126.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 125.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 122.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 121.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 26.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub> or C<sub>22</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub> or C<sub>22</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2922, 1579, 1451, 1417, 1344, 1170, 1056, 947, 815, 796, 615

**HRMS (EI-MS):**  $m/z$  calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>IN<sub>2</sub>O: 415.0302, found: 415.0300

**R<sub>f</sub>:** 0.60 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 151-153 °C

**7-(4-Methoxyphenyl)-2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(139)**

**Chemical Formula:** C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 394.47 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure G** using 7-iodo-2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**138**) (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), (4-methoxyphenyl)boronic acid (27 mg, 0.18 mmol, 1.5 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (51 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.7 mg, 0.012 mmol, 0.1 eq.) and SPhos (9.9 mg, 0.024 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (1.2 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to afford the desired product (35 mg, 74%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.97 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.73 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 7.8 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.62 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>24</sub>,H<sub>25</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>28</sub>,H<sub>27</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>24</sub> & H<sub>28</sub>), 7.58 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.29 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 7.8 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.21 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 6.98 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>25</sub>,H<sub>27</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>27</sub>,H<sub>28</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>25</sub> & H<sub>27</sub>), 3.85 (s, 3H, H<sub>29</sub>), 2.40 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>22</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>22</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  157.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>26</sub>), 149.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 146.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 141.0 (CH, C<sub>6</sub>), 139.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 139.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 129.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 129.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 128.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 126.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 126.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>24</sub> & C<sub>28</sub>), 126.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 124.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>23</sub>), 122.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 121.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 114.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>25</sub> & C<sub>27</sub>), 98.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>29</sub>), 21.6 (2 × CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>22</sub>)

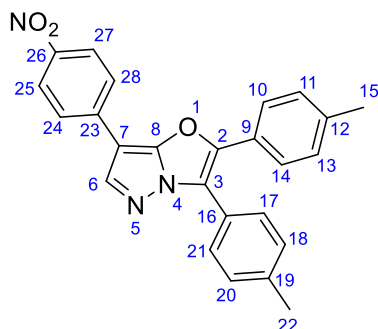
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2916, 1593, 1514, 1460, 1420, 1253, 1175, 1032, 950, 813

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 395.1754, found: 395.1751

**R<sub>f</sub>:** 0.18 (9:1 PE:EtOAc)

**Mp:** 183-185 °C

**7-(4-Nitrophenyl)-2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole**  
**(140)**



**Chemical Formula:** C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 409.45 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure G** using 7-iodo-2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**138**) (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), (4-nitrophenyl)boronic acid (30 mg, 0.18 mmol, 1.5 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (51 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.7 mg, 0.012 mmol, 0.1 eq.) and SPhos (9.9 mg, 0.024 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (1.2 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to afford the desired product (43 mg, 88%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.34–8.21 (m, 2H, H<sub>25</sub> & H<sub>27</sub>), 8.12 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.82–7.76 (m, 2H, H<sub>24</sub> & H<sub>28</sub>), 7.72 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.59 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.31 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.25 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.6 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 2.43 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>22</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>22</sub>)

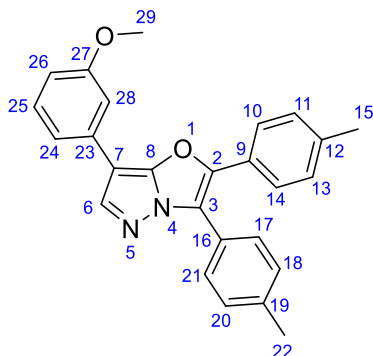
**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  150.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 147.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 145.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>26</sub>), 141.9 (CH, C<sub>6</sub>), 140.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 140.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 138.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>23</sub>), 130.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 129.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 128.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 126.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 125.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 124.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>25</sub> & C<sub>27</sub>), 124.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>24</sub> & C<sub>28</sub>), 122.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 121.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 97.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub> or C<sub>22</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub> or C<sub>22</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2922, 1596, 1510, 1351, 1326, 1170, 1107, 1038, 854, 829, 819, 750

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 410.1499, found: 410.1497

**Rf:** 0.23 (5:5 PE:EtOAc)

**Mp:** 234-236 °C

**7-(3-Methoxyphenyl)-2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(141)****Chemical Formula:** C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**Molecular Weight:** 394.47 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure G** using 7-iodo-2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**138**) (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), (3-methoxyphenyl)boronic acid (27 mg, 0.18 mmol, 1.5 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (51 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.7 mg, 0.012 mmol, 0.1 eq.) and SPhos (9.9 mg, 0.024 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (1.2 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to afford the desired product (32 mg, 68%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.03 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.73 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 7.8 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.58 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.8 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.34 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>25</sub>,H<sub>24</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>25</sub>,H<sub>26</sub>) = 7.8 Hz, 1H, H<sub>25</sub>), 7.32–7.28 (m, 3H, H<sub>18</sub>, H<sub>20</sub> & H<sub>24</sub>), 7.25–7.19 (m, 3H, H<sub>11</sub>, H<sub>13</sub> & H<sub>28</sub>), 6.78 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>26</sub>,H<sub>25</sub>) = 7.8 Hz, 1H, H<sub>26</sub>), 3.89 (s, 3H, H<sub>29</sub>), 2.43 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>22</sub>), 2.40 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>22</sub>)

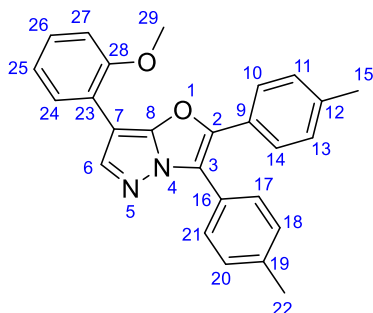
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  160.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>27</sub>), 149.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 146.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 141.5 (CH, C<sub>6</sub>), 139.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 139.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 132.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>23</sub>), 130.1 (CH, C<sub>25</sub>), 129.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 129.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 128.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 126.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 125.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 122.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 121.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 117.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>24</sub>), 110.9 (CH, C<sub>26</sub>), 110.7 (CH, C<sub>28</sub>), 98.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>29</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub> or C<sub>22</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub> or C<sub>22</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2922, 1615, 1581, 1429, 1256, 1220, 1172, 1047, 947, 862, 810, 765, 689

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 395.1754, found 395.1756

**Rf:** 0.39 (9:1 PE:EtOAc)

**Mp:** 171-173 °C

**7-(2-Methoxyphenyl)-2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(142)**

**Chemical Formula:** C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 394.47 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure G** using 7-iodo-2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**138**) (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), (2-methoxyphenyl)boronic acid (27 mg, 0.18 mmol, 1.5 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (51 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.7 mg, 0.012 mmol, 0.1 eq.) and SPhos (9.9 mg, 0.024 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (1.2 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to afford the desired product (24 mg, 51%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.22 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.76–7.71 (m, 3H, H<sub>17</sub>, H<sub>21</sub> & H<sub>24</sub>), 7.57 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.29 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 7.8 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.22 (m, 3H, H<sub>11</sub>, H<sub>13</sub> & H<sub>26</sub>), 7.05 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>25</sub>,H<sub>24</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>25</sub>,H<sub>26</sub>) = 7.5 Hz, 1H, H<sub>25</sub>), 7.00 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>27</sub>,H<sub>26</sub>) = 8.2 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 3.97 (s, 3H, H<sub>29</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>22</sub>), 2.39 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>22</sub>)

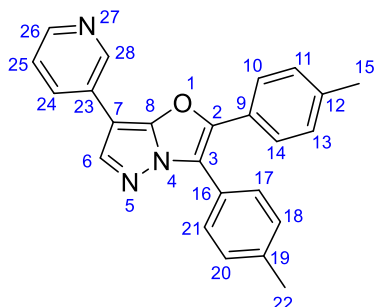
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  155.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>28</sub>), 150.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 145.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 144.1 (CH, C<sub>6</sub>), 139.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 139.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 129.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 129.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 128.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 127.6 (CH, C<sub>24</sub>), 126.9 (CH, C<sub>26</sub>), 126.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 126.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 123.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 121.1 (CH, C<sub>25</sub>), 120.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 120.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>23</sub>), 111.4 (CH, C<sub>27</sub>), 95.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>29</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2916, 1596, 1496, 1429, 1344, 1250, 1178, 1047, 1023, 956, 817, 747

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 395.1754, found: 395.1756

**Rf:** 0.23 (9:1 PE:EtOAc)

**Mp:** 141-143 °C

**7-(Pyridin-3-yl)-2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(143)**

**Chemical Formula:** C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 365.44 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure G** using 7-iodo-2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**138**) (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), pyridin-3-ylboronic acid (22 mg, 0.18 mmol, 1.5 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (51 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.7 mg, 0.012 mmol, 0.1 eq.) and SPhos (9.9 mg, 0.024 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (1.2 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (6:4 PE:EtOAc) to afford the desired product (7 mg, 16%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 9.00 (s, 1H, H<sub>28</sub>), 8.45 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>26</sub>,H<sub>25</sub>) = 4.7 Hz, 1H, H<sub>26</sub>), 8.07 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.95 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>24</sub>,H<sub>25</sub>) = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>24</sub>,H<sub>26</sub>) = 2.1 Hz, 1H, H<sub>24</sub>), 7.73 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 7.8 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.58 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.36–7.28 (m, 3H, H<sub>18</sub>, H<sub>20</sub> & H<sub>25</sub>), 7.22 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 2.43 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>22</sub>), 2.40 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>22</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 149.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 146.8 (CH, C<sub>26</sub>), 146.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 146.3 (CH, C<sub>28</sub>), 141.2 (CH, C<sub>6</sub>), 140.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 139.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 131.5 (CH, C<sub>24</sub>), 130.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 129.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 128.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 127.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>23</sub>), 126.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 125.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 123.9 (CH, C<sub>25</sub>), 122.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 121.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 95.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>)

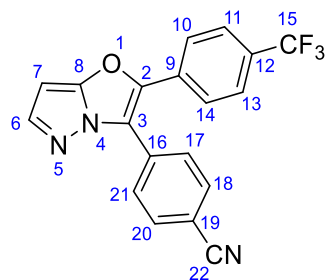
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2922, 1615, 1472, 1211, 1108, 956, 810, 707

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O: 366.1601, found: 366.1600

**R<sub>f</sub>:** 0.244 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 192-194 °C

**4-(2-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazol-3-yl)benzonitrile**  
**(145)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 353.30 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure E** using 4-(pyrazolo[5,1-*b*]oxazol-3-yl)benzonitrile (**106**) (50 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.), 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene (59 mg, 0.26 mmol, 1.5 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (117 mg, 0.36 mmol, 2.0 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0.025 mmol, 0.1 eq.) and PCy<sub>3</sub> (13 mg, 0.05 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (2.7 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to afford the desired product (74 mg, 87%) as a brown solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.02 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 8.2 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.79 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.7 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.77 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.74 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.69 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 5.97 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 153.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 145.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 145.4 (CH, C<sub>6</sub>), 133.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 131.8 (q, <sup>2</sup>J(C<sub>12</sub>,F) = 32.7 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 131.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 129.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 127.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 126.3 (q, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,F) = <sup>3</sup>J(C<sub>13</sub>,F) = 3.9 Hz, 2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 123.8 (q, <sup>1</sup>J(C<sub>15</sub>,F) = 272.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 121.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 118.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>22</sub>), 113.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 81.3 (CH, C<sub>7</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -62.99 (1 × CF<sub>3</sub>)

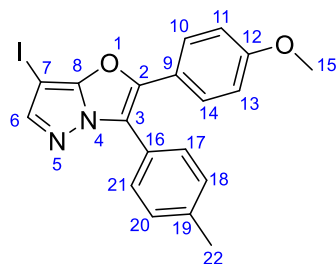
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3186, 2934, 2231, 1618, 1569, 1414, 1317, 1178, 1114, 1068, 856, 829, 750, 625

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O: 354.0849, found: 354.0848

**Rf:** 0.16 (9:1 PE:EtOAc)

**Mp:** 191-193 °C

**7-Iodo-2-(4-methoxyphenyl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole**  
**(146)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 430.25 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure F** using 2-(4-methoxyphenyl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**118**) (60 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), and NIS (44 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq.) in DMF (4 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (61 mg, 72%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.70–7.63 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.57 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.28 (s, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.7 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 6.91 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.7 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 3.84 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 2.41 (s, 3H, H<sub>22</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  160.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 153.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 148.1 (CH, C<sub>6</sub>), 146.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 139.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 129.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 128.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 128.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 122.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 121.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 120.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 114.5 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 26.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>)

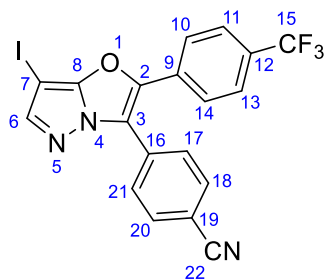
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2928, 1612, 1520, 496, 1253, 1178, 1026, 944, 813, 747, 586

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 431.0251, found: 431.0246

**R<sub>f</sub>:** 0.42 (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 159-161 °C

**4-(7-Iodo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazol-3-yl)benzonitrile**  
**(147)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 479.20 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure F** using 4-(2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazol-3-yl)benzonitrile (**145**) (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.), and NIS (45 mg, 0.20 mmol, 1.2 eq.) in DMF (1.4 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (50 mg, 75%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.97 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.79 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.76 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.2 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.73 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.70 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.2 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 153.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 149.5 (CH, C<sub>6</sub>), 146.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 133.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 132.1 (q, <sup>2</sup>J(C<sub>12</sub>,F) = 33.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 131.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 129.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 129.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 127.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 126.4 (q, <sup>3</sup>J(C<sub>11</sub>,F) = <sup>3</sup>J(C<sub>13</sub>,F) = 3.7 Hz, 2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 123.7 (q, <sup>1</sup>J(C<sub>15</sub>,F) = 271.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 121.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 118.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>22</sub>), 114.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 27.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -63.02 (1 × CF<sub>3</sub>)

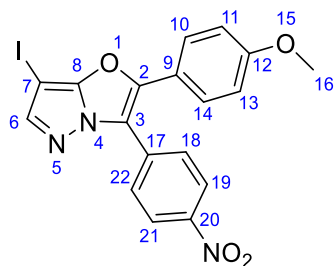
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2227, 1620, 1583, 1413, 1325, 1173, 1128, 1070, 1058, 955, 849, 827, 736

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>3</sub>O: 479.9815, found: 479.9811

**R<sub>f</sub>:** 0.68 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 203-205 °C

**7-Iodo-2-(4-methoxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole**  
**(148)**



**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 461.22 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure F** using 2-(4-methoxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**119**) (30 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq.), and NIS (25 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.) in DMF (1.8 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (21 mg, 51%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.29 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>22</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>19</sub> & H<sub>21</sub>), 8.07 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>22</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.2 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>22</sub>), 7.71 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.57 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.2 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 6.98 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 3.88 (s, 3H, H<sub>16</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  161.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 153.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 149.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 148.5 (CH, C<sub>6</sub>), 147.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>20</sub>), 132.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>17</sub>), 129.5 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 128.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>22</sub>), 124.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>19</sub> & C<sub>21</sub>), 119.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 119.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 114.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>), 26.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>)

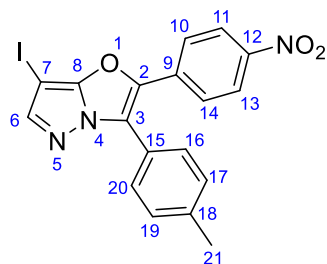
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2840, 1596, 1517, 1338, 1256, 1172, 1059, 953, 835

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 461.9945, found: 461.9941

**Rf:** 0.28 (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 227-229 °C

**7-Iodo-2-(4-nitrophenyl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole**  
**(149)**



**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

**Molecular Weight:** 445.22 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure F** using 2-(4-nitrophenyl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**128**) (70 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.), and NIS (58 mg, 0.26 mmol, 1.2 eq.) in DMF (1.1 mL). The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (81 mg, 83%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.23 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 7.82 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>14</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.72 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.65 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>16</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>19</sub>) = 7.7 Hz, 2H, H<sub>16</sub> & H<sub>20</sub>), 7.41 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>16</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>20</sub>) = 7.7 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>19</sub>), 2.41 (s, 3H, H<sub>21</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 153.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 149.7 (CH, C<sub>6</sub>), 147.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 143.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 141.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>18</sub>), 134.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>19</sub>), 129.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>20</sub>), 126.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 125.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 124.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 121.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 26.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>21</sub>)

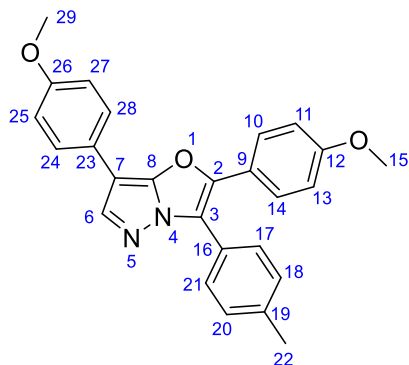
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3107, 2919, 1593, 1507, 1402, 1337, 1323, 1172, 1105, 1056, 946, 859, 813, 750, 738, 690, 615

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 445.9996, found: 445.9989

**Rf:** 0.27 (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 207-209 °C

**2,7-Bis(4-methoxyphenyl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole**  
**(150)**



**Chemical Formula:** C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 410.47 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure G** using 7-iodo-2-(4-methoxyphenyl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**146**) (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), (4-methoxyphenyl)boronic acid (27 mg, 0.18 mmol, 1.5 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (51 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.7 mg, 0.012 mmol, 0.1 eq.) and SPhos (9.9 mg, 0.024 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (1.2 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to afford the desired product (35 mg, 71%) as a brown solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.97 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.73 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 7.7 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.62 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>24</sub>,H<sub>25</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>28</sub>,H<sub>27</sub>) = 8.0 Hz, 4H, H<sub>10</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>24</sub> & H<sub>28</sub>), 7.29 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 7.8 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 6.97 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>25</sub>,H<sub>24</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>27</sub>,H<sub>28</sub>) = 8.6 Hz, 2H, H<sub>25</sub> & H<sub>27</sub>), 6.94 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.7 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 3.86 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>29</sub>), 3.85 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>29</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>22</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  160.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub> or C<sub>26</sub>), 157.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub> or C<sub>26</sub>), 149.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 146.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 140.8 (CH, C<sub>6</sub>), 139.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 129.9 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 128.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 128.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub> or C<sub>24</sub> & C<sub>28</sub>), 126.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub> or C<sub>24</sub> & C<sub>28</sub>), 124.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>23</sub>), 123.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 121.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 120.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 114.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>25</sub> & C<sub>27</sub>), 114.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 98.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 55.5 (2 × CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>29</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>22</sub>)

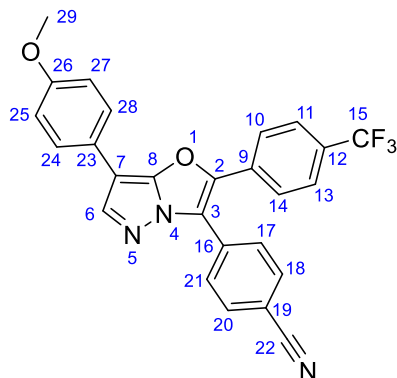
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2922, 1612, 1508, 1463, 1351, 1302, 1241, 1175, 1026, 947, 817

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 411.1703, found: 411.1704

**R<sub>f</sub>:** 0.26 (9:1 PE:EtOAc)

**Mp:** 152-154 °C

**4-(7-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazol-3-yl)benzonitrile**  
**(151)**



**Chemical Formula:** C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 459.43 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure G** using 4-(7-iodo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazol-3-yl)benzonitrile (**147**) (45 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq.), (4-methoxyphenyl)boronic acid (21 mg, 0.14 mmol, 1.5 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (40 mg, 0.19 mmol, 2.0 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.1 mg, 0.009 mmol, 0.1 eq.) and SPhos (7.7 mg, 0.019 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (0.95 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to afford the desired product (30 mg, 70%) as a green solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.03 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.83–7.77 (m, 4H, H<sub>10</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.72 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.2 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 7.60 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>24</sub>,H<sub>25</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>28</sub>,H<sub>27</sub>) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>24</sub> & H<sub>28</sub>), 6.99 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>25</sub>,H<sub>24</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>27</sub>,H<sub>28</sub>) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>25</sub> & H<sub>27</sub>), 3.86 (s, 3H, H<sub>29</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 158.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>26</sub>), 149.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 146.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 142.2 (CH, C<sub>6</sub>), 133.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 132.1 (q, <sup>2</sup>J(C<sub>12</sub>,F) = 33.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 131.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 129.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 129.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 127.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 126.3 (q, <sup>3</sup>J(C<sub>11</sub>,F) = <sup>3</sup>J(C<sub>13</sub>,F) = 3.8 Hz, 2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 126.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>24</sub> & C<sub>28</sub>), 123.7 (q, <sup>1</sup>J(C<sub>15</sub>,F) = 271.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 123.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>23</sub>), 121.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 118.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>22</sub>), 114.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>25</sub> & C<sub>27</sub>), 113.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 98.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>29</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -62.97 (1 × CF<sub>3</sub>)

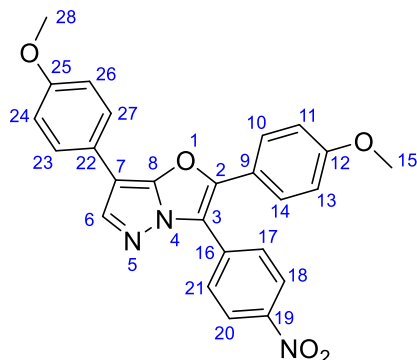
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2928, 2361, 2224, 1593, 1514, 1332, 1256, 1169, 1114, 1068, 950, 853, 823

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 460.1267, found: 460.1266

**Rf:** 0.43 (9:1 PE:EtOAc)

**Mp:** 225-227 °C

**2,7-Bis(4-methoxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole**  
**(152)**



**Chemical Formula:** C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>  
**Molecular Weight:** 441.44 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure G** using 7-iodo-2-(4-methoxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**148**) (17 mg, 0.04 mmol, 1.0 eq.), (4-methoxyphenyl)boronic acid (8.4 mg, 0.06 mmol, 1.5 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (16 mg, 0.07 mmol, 2.0 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.8 mg, 0.004 mmol, 0.1 eq.) and SPhos (3.0 mg, 0.008 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (0.50 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (3:7 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (5 mg, 31%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8.38 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.2 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 8.28 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 8.13 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = 8.4 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.71–7.62 (m, 4H, H<sub>10</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>23</sub> & H<sub>27</sub>), 7.12 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.1 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub> or H<sub>24</sub> & H<sub>26</sub>), 7.03 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.1 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub> or H<sub>24</sub> & H<sub>26</sub>), 3.85 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 3.78 (s, 3H, H<sub>28</sub>)

**<sup>13</sup>C DEPT-135 NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 141.6 (CH, C<sub>6</sub>), 130.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 129.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 126.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>23</sub> & C<sub>27</sub>), 124.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 115.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub> or C<sub>24</sub> & C<sub>26</sub>), 115.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub> or C<sub>24</sub> & C<sub>26</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 55.6 (CH, C<sub>28</sub>)

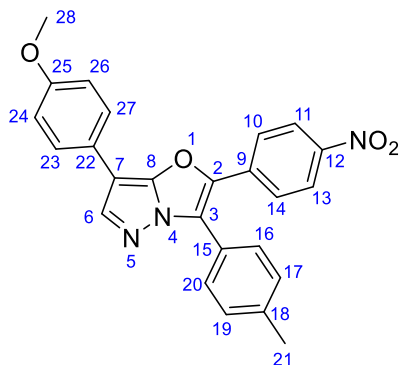
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2925, 1602, 1511, 1338, 1253, 1175, 1038

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 442.1397, found: 442.1391

**Rf:** 0.35 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** >260 °C

**7-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole**  
**(153)**



**Chemical Formula:** C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 425.44 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure G** using 7-iodo-2-(4-nitrophenyl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**149**) (20 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq.), (4-methoxyphenyl)boronic acid (10 mg, 0.07 mmol, 1.5 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (19 mg, 0.09 mmol, 2.0 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.0 mg, 0.005 mmol, 0.1 eq.) and SPhos (3.7 mg, 0.01 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (0.50 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (11 mg, 53%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.23 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.5 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 8.02 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.85 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.5 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.70 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>16</sub>,H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>19</sub>) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>16</sub> & H<sub>20</sub>), 7.61 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>23</sub>,H<sub>24</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>27</sub>,H<sub>26</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>23</sub> & H<sub>27</sub>), 7.37 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>16</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>20</sub>) = 8.1 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>19</sub>), 7.00 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>24</sub>,H<sub>23</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>26</sub>,H<sub>27</sub>) = 8.4 Hz, 2H, H<sub>24</sub> & H<sub>26</sub>), 3.86 (s, 3H, H<sub>28</sub>), 2.47 (s, 3H, H<sub>21</sub>)

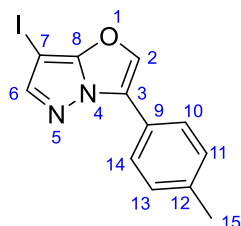
**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  158.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>25</sub>), 149.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 147.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub> or C<sub>12</sub>), 143.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub> or C<sub>12</sub>), 142.6 (CH, C<sub>6</sub>), 141.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>18</sub>), 135.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>19</sub>), 129.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>20</sub>), 126.2 (4 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>23</sub> & C<sub>27</sub>), 124.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 124.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 123.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>22</sub>), 121.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 114.7 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>24</sub> & C<sub>26</sub>), 98.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>29</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>21</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3113, 2919, 1636, 1595, 1513, 1412, 1329, 1253, 1174, 1027, 950, 750, 689

**HRMS (EI-MS):**  $m/z$  calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 426.1448, found: 426.1446

**R<sub>f</sub>:** 0.54 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 240-242 °C

**7-Iodo-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole****(154)**

**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>IN<sub>2</sub>O  
**Molecular Weight:** 324.12 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure F** using 3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**109**) (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.), and NIS (119 mg, 0.53 mmol, 1.2 eq.) in DMF (2.2 mL) at room temperature for 4 h. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (141 mg, 99%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8.67 (d, <sup>6</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.01 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.88 (d, <sup>6</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>2</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.36 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 2.37 (s, 3H, H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  154.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 148.6 (CH, C<sub>6</sub>), 139.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 136.8 (CH, C<sub>2</sub>), 129.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 126.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 125.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 122.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 28.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

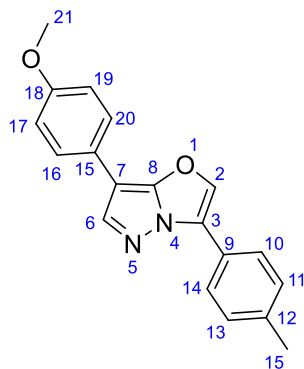
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3110, 2919, 1612, 1581, 1502, 1451, 1393, 1238, 1108, 1074, 944, 812, 767, 692, 597

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>IN<sub>2</sub>O: 324.9832, found: 324.9832

**Rf:** 0.47 (7:3 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 136-138 °C

**7-(4-Methoxyphenyl)-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole**  
**(155)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 304.35 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in **General Procedure G** using 7-iodo-3-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**154**) (100 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq.), (4-methoxyphenyl)boronic acid (71 mg, 0.47 mmol, 1.5 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (132 mg, 0.62 mmol, 2.0 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6.7 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq.) and SPhos (25 mg, 0.06 mmol, 0.2 eq.) in dioxane (3.1 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (6:4 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product (70 mg, 74%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.06 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.95 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>10</sub> & H<sub>14</sub>), 7.76 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.65–7.51 (m, 2H, H<sub>16</sub> & H<sub>20</sub>), 7.31 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>13</sub>), 7.03–6.90 (m, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>19</sub>), 3.84 (s, 3H, H<sub>21</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)** δ 157.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>18</sub>), 151.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 141.6 (CH, C<sub>6</sub>), 139.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 134.3 (CH, C<sub>2</sub>), 129.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>13</sub>), 127.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 126.0 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>20</sub>), 125.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>10</sub> & C<sub>14</sub>), 123.7 127.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 122.4 127.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 114.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>19</sub>), 98.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>21</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

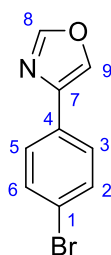
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3147, 2990, 1510, 1249, 1179, 1037, 833, 820, 750

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 305.1284, found: 305.1284

**R<sub>f</sub>:** 0.15 (6:4 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 199-201 °C

**4-(4-Bromophenyl)oxazole  
(156)**



**Chemical Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>BrNO  
**Molecular Weight:** 224.06 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 2-bromo-1-(4-bromophenyl)ethan-1-one (500 mg, 1.80 mmol, 1.0 eq.) in formic acid (2.6 mL) was added ammonium formate (397 mg, 6.30 mmol, 3.5 eq) portionwise. The reaction mixture was left under stirring at reflux for 3 h and the solvent was then removed under reduced pressure. Distilled water was added, the pH was adjusted to 9 with a solution of NaOH (1M) and the mixture was extracted three times with EtOAc. Then combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was then purified through silica gel chromatography (9:1 PE:EtOAc) to give the desired phenyloxazole (71 mg, 18%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.95 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 7.93 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7.63 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>2</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.4 Hz, 2H, H<sub>3</sub> & H<sub>5</sub>), 7.54 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>3</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 7.4 Hz, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  151.6 (CH, C<sub>8</sub>), 139.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 134.0 (CH, C<sub>9</sub>), 132.1 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>2</sub> & C<sub>6</sub>), 129.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 127.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>3</sub> & C<sub>5</sub>), 122.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>1</sub>)

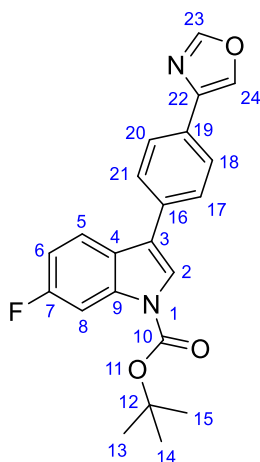
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3104, 1484, 1399, 1102, 1074, 1062, 999, 911, 826, 777, 616

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrNO: 223.9706, found: 223.9706

**R<sub>f</sub>:** 0.67 (9:1 PE:EtOAc)

**Mp:** 83-85 °C

***Tert*-butyl 6-fluoro-3-(4-(oxazol-4-yl)phenyl)-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(157)**



**Chemical Formula:** C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 378.40 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 4-(4-bromophenyl)oxazole (**156**) (60 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (155 mg, 0.43 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg, 0.015 mmol, 0.05 eq.), SPhos (11 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (201 mg, 0.95 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 3.2 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired product (83 mg, 81%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz Chloroform-*d*)** δ 8.00 (s, 1H, H<sub>24</sub>), 7.97 (s, 1H, H<sub>23</sub>), 7.94 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7.86 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>, H<sub>17</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>18</sub> & H<sub>20</sub>), 7.78–7.70 (m, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>5</sub>), 7.67 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>, H<sub>20</sub>) = 7.8 Hz, 2H, H<sub>17</sub> & H<sub>21</sub>), 7.06 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>, H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>, F) = 8.9 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.70 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 161.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>, F) = 240.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 151.5 (CH, C<sub>23</sub>), 149.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 140.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>22</sub>), 136.3 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>, F) = 12.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 133.9 (CH, C<sub>24</sub>), 133.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 129.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 128.3 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>21</sub>), 126.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>18</sub> & C<sub>20</sub>), 125.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 123.2 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>, F) = 3.5 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 121.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 120.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>, F) = 9.9 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 111.4 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>, F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 103.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>, F) = 28.6 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 84.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -116.99 (1 × F)

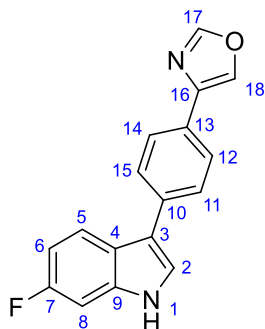
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2971, 2910, 2364, 1736, 1375, 1256, 1147, 1102, 850

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 379.1452, found: 379.1452

**Rf:** 0.24 (5:5 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 81-83 °C

**4-(4-(6-Fluoro-1*H*-indole-3-yl)phenyl)oxazole**  
**(158)**



**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O  
**Molecular Weight:** 278.29 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure B** using *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4-(oxazol-4-yl)phenyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**157**) (71 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.) and Bu<sub>4</sub>NF (950 µL, 0.95 mmol, 5.0 eq.) in THF (1.3 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (2:8 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired product (26 mg, 49%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.30 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 7.99 (s, 1H, H<sub>18</sub>), 7.97 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 7.85 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>12</sub> & H<sub>14</sub>), 7.70 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>11</sub> & H<sub>15</sub>), 7.39 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 7.12 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.98 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 160.3 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 238.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 151.5 (CH, C<sub>17</sub>), 140.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 136.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 135.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 133.7 (CH, C<sub>18</sub>), 128.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 127.8 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>15</sub>), 126.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>12</sub> & C<sub>14</sub>), 122.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 122.2 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.5 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 120.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.0 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 118.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 109.4 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.3 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 97.9 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 26.0 Hz, CH, C<sub>8</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -120.50 (1 × F)

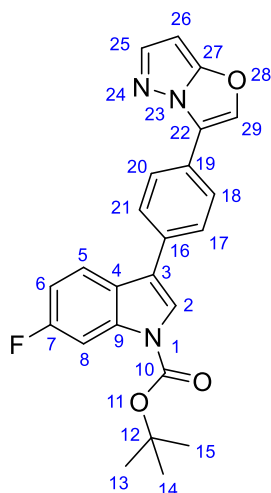
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3205, 1624, 1548, 1457, 1241, 1117, 1059, 965, 914, 792, 765, 613

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>2</sub>O: 279.0928, found: 279.0930

**R<sub>f</sub>:** 0.24 (2:8 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 194-196 °C

***Tert*-butyl 6-fluoro-3-(4-(pyrazolo[5,1-*b*]oxazol-3-yl)phenyl)-1*H*-indole-1-carboxylate**  
**(159)**



**Chemical Formula:** C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 417.44 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using 3-(4-bromophenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole (**112**) (50 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (108 mg, 0.30 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq.), SPhos (8 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (147 mg, 0.67 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 2.4 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (8:2 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired product (73 mg, 92%) as a transparent solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.16 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>Ar</sub>,H<sub>Ar</sub>) = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>Ar</sub>,H<sub>Ar</sub>) = 1.6 Hz, 2H, 2 × H<sub>Ar</sub>), 7.96 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 10.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.83 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>25</sub>,H<sub>26</sub>) = <sup>6</sup>J(H<sub>25</sub>,H<sub>29</sub>) = 1.8 Hz, 1H, H<sub>25</sub>), 7.77 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>29</sub>,H<sub>25</sub>) = 1.6 Hz, 1H, H<sub>29</sub>), 7.76–7.69 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>5</sub> & 2 × H<sub>Ar</sub>), 7.07 (tt, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.92 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>26</sub>,H<sub>25</sub>) = 1.9 Hz, 1H, H<sub>26</sub>), 1.71 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 161.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 241.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 154.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>27</sub>), 149.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 145.0 (CH, C<sub>25</sub>), 136.3 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 11.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 134.7 (C<sub>q</sub>), 134.5 (CH, C<sub>29</sub>), 128.4 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 126.8 (C<sub>q</sub>), 126.2 (2 × CH<sub>Ar</sub>), 125.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 124.4 (C<sub>q</sub>), 123.4 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.8 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 121.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 120.7 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 9.9 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 111.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 103.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.6 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 84.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 80.8 (CH, C<sub>26</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -116.77 (1 × F)

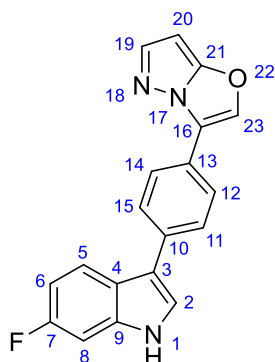
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3147, 2974, 1757, 1563, 1442, 1372, 1281, 1260, 1214, 1153, 1029, 716

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 418.1561, found: 418.1561

**Rf:** 0.63 (8:2 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 161-163 °C

**3-(4-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)phenyl)pyrazolo[5,1-*b*]oxazole**  
**(160)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 317.32 g.mol

The reaction was carried out as described in the **General Procedure B** using *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4-(pyrazolo[5,1-*b*]oxazol-3-yl)phenyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**159**) (44 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.) and Bu<sub>4</sub>NF (550 µL, 0.55 mmol, 5.0 eq.) in THF (1.1 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (2:8 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired product (15 mg, 43%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.54 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 8.67 (s, 1H, H<sub>23</sub>), 8.23 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>15</sub>) = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>14</sub>) = 2.3 Hz, 2H, H<sub>12</sub> & H<sub>14</sub>), 7.93 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.89–7.85 (m, 3H, H<sub>11</sub>, H<sub>15</sub> & H<sub>19</sub>), 7.84 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.25 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.99 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 9.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.11 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>19</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>20</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 158.8 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 235.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 154.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>21</sub>), 144.7 (CH, C<sub>19</sub>), 136.9 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 136.3 (CH, C<sub>23</sub>), 136.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 126.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>11</sub> & C<sub>15</sub>), 125.6 (2 × CH<sub>Ar</sub>, C<sub>12</sub> & C<sub>14</sub>), 125.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 124.8 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.1 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 122.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 121.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 120.3 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.0 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 115.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 108.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 98.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.3 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 80.6 (CH, C<sub>20</sub>)

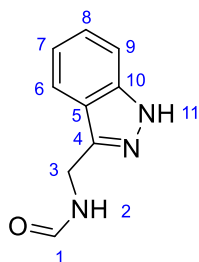
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -121.44 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3232, 2928, 1608, 1545, 1457, 1408, 1232, 1065, 965, 932, 823, 795, 710

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub>O: 318.1037, found: 318.104

**Rf:** 0.18 (2:8 PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Mp:** 248-250 °C

***N*-((1*H*-Indazol-3-yl)methyl)formamide****(162)**

**Chemical Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 175.19 g.mol<sup>-1</sup>

1*H*-indazole-3-carbaldehyde (100 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in formamide (1.35 mL, 34.0 mmol, 50 eq.) and formic acid (128 µL, 3.40 mmol, 5.0 eq.) was added to the reaction mixture which was placed under an argon atmosphere. The reaction mixture was then left under stirring at 180 °C for 3 min under microwave radiations. Then the media was diluted in water and extracted with EtOAc three times. Then the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Thus the crude material was purified through silica gel chromatography (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) in order to recover the desired formamide (46 mg, 39%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 8.16 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.79 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.48 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.4 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.37 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>9</sub>) = 8.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.18–7.08 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 4.78 (s, 2H, H<sub>3</sub>)

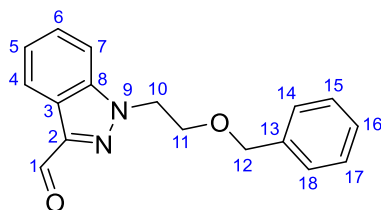
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 163.6 (CH, C<sub>1</sub>), 143.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 142.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 128.0 (CH, C<sub>8</sub>), 122.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 121.6 (CH, C<sub>7</sub>), 121.1 (CH, C<sub>6</sub>), 111.2 (CH, C<sub>9</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3277, 2871, 2449, 2358, 1642, 1624, 1539, 1499, 1384, 1220, 1087, 1005, 880, 744

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O: 176.0818, found: 176.0815

**Rf:** 0.42 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 125-127 °C

**1-(2-(Benzyloxy)ethyl)-1*H*-indazole-3-carbaldehyde****(164)****Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>****Molecular Weight: 280.33 g.mol<sup>-1</sup>**

1*H*-indazole-3-carbaldehyde (100 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq.) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (141 mg, 1.02 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in *N,N*-dimethylformamide (0.50 mL). The media was brought to 0 °C and a solution of ((2-bromoethoxy)methyl)benzene (130 µL, 0.82 mmol, 1.2 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.50 mL) was added dropwise to the reaction mixture which was left under stirring at room temperature for 16 h. Then water was added to the media which was then extracted with EtOAc three times. Then the combined organic layers were washed three times with a brine solution, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (8:2 PE:EtOAc) to give the desired alkylated compound (149 mg, 78%) as a slightly yellow oil.

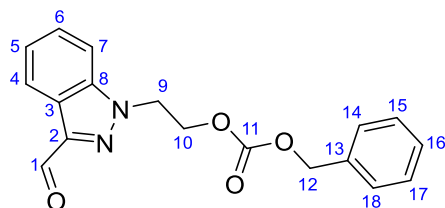
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 10.26 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 8.34 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.59 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>5</sub>) = 1.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.53–7.44 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 7.38 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub>) = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>7</sub>) = 1.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.27 (m, 2H, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub> & H<sub>17</sub>), 7.15–7.08 (m, 2H, H<sub>14</sub> & H<sub>18</sub>), 4.69 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.4 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 4.48 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 4.00 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.4 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 187.0 (CH, C<sub>1</sub>), 143.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 141.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 137.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 128.4 (2 x CH, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 127.8 (CH, C<sub>16</sub>), 127.6 (2 x CH, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 127.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 124.1 (CH, C<sub>5</sub>), 122.1 (CH, C<sub>4</sub>), 110.3 (CH, C<sub>7</sub>), 73.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 68.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 50.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3068, 2865, 2361, 1681, 1475, 1314, 1253, 1105, 1077, 789, 747, 695

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 281.1284, found: 281.1287

**Rf:** 0.43 (8:2 PE:EtOAc)

**Benzyl (2-(3-formyl-1H-indazol-1-yl)ethyl) carbonate****(165)**

**Chemical Formula:**  $C_{18}H_{16}N_2O_4$   
**Molecular Weight:**  $324.34 \text{ g.mol}^{-1}$

1H-indazole-3-carbaldehyde (100 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq.) and  $K_2CO_3$  (141 mg, 1.02 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in *N,N*-dimethylformamide (0.5 mL). The media was brought to 0 °C and a solution of benzyl (2-bromoethyl) carbonate (**168**) (212 mg, 0.82 mmol, 1.2 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.5 mL) was added dropwise to the reaction mixture which was left under stirring at room temperature for 16 h. Then water was added to the media which was then extracted with EtOAc three times. Then the combined organic layers were washed three times with a brine solution, dried over  $MgSO_4$ , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (100%  $CH_2Cl_2$ ) to give the desired alkylated compound (180 mg, 82%) as a yellow oil.

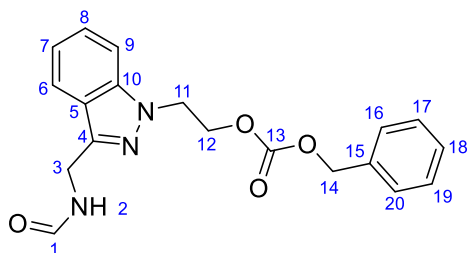
**$^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$**  10.14 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 8.15 (dt,  $^3J(H_4, H_5) = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $^4J(H_4, H_6) = 1.1 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>4</sub>), 7.85 (dt,  $^3J(H_7, H_6) = 8.5 \text{ Hz}$ ,  $^4J(H_7, H_5) = 0.9 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.53 (ddd,  $^3J(H_6, H_7) = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J(H_6, H_5) = 6.9 \text{ Hz}$ ,  $^4J(H_6, H_4) = 1.2 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>6</sub>), 7.40 (ddd,  $^3J(H_5, H_4) = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J(H_5, H_6) = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $^4J(H_5, H_7) = 0.9 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 7.36–7.29 (m, 3H, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub> & H<sub>17</sub>), 7.28–7.22 (m, 2H, H<sub>14</sub> & H<sub>18</sub>), 5.02 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 4.94–4.85 (t,  $^3J(H_9, H_{10}) = 4.8 \text{ Hz}$ , 2H, H<sub>9</sub>), 4.67–4.57 (t,  $^3J(H_{10}, H_9) = 4.8 \text{ Hz}$ , 2H, H<sub>10</sub>)

**$^{13}C$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$**  186.8 (CH, C<sub>1</sub>), 154.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>11</sub>), 142.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 141.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 135.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 128.4 (2 x CH, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 128.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 128.0 (2 x CH, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 127.5 (CH, C<sub>6</sub>), 124.2 (CH, C<sub>5</sub>), 120.9 (CH, C<sub>4</sub>), 110.8 (CH, C<sub>7</sub>), 69.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 65.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 48.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>)

**IR (ATR diamond,  $cm^{-1}$ )  $\nu$ :** 3062, 3038, 2959, 2828, 1745, 1684, 1478, 1244, 977, 786, 744, 695

**HRMS (EI-MS):**  $m/z$  calculated for  $[M+H]^+$   $C_{18}H_{17}N_2O_4$ : 325.1182, found: 325.1184

**Rf:** 0.37 ( $CH_2Cl_2$ )

**Benzyl (2-(3-(formamidomethyl)-1H-indazol-1-yl)ethyl) carbonate****(166)**

**Chemical Formula:**  $C_{19}H_{19}N_3O_4$   
**Molecular Weight:** 353.38 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of benzyl (2-(3-formyl-1H-indazol-1-yl)ethyl) carbonate (**165**) in formamide (620  $\mu$ L, 15.5 mmol, 50 eq.) was added formic acid (60  $\mu$ L, 1.55 mmol, 5.0 eq.). The reaction mixture was then stirred at 180 °C for 3 min under microwave radiations. Once cooled to room temperature, water was added to the media and an extraction was carried out three times with  $CH_2Cl_2$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (98:2  $CH_2Cl_2$ :MeOH) to give the desired product (30 mg, 27%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8.62–8.50 (m, 1H, NH<sub>2</sub>), 8.11 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>1</sub>,H<sub>2</sub>) = 1.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>1</sub>,H<sub>3</sub>) = 0.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.78 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 1.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.59 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>7</sub>) = 0.9 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.41–7.26 (m, 6H, H<sub>8</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>19</sub> & H<sub>20</sub>), 7.13 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>9</sub>) = 0.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.05 (s, 2H, H<sub>14</sub>), 4.70–4.58 (m, 4H, H<sub>3</sub> & H<sub>11</sub>), 4.50 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 4.8 Hz, 2H, H<sub>12</sub>)

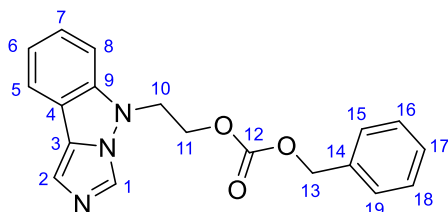
**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  160.9 (CH, C<sub>1</sub>), 154.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 142.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 140.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 135.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 128.4 (2 x CH, C<sub>17</sub> & C<sub>19</sub>), 128.3 (CH, C<sub>18</sub>), 128.1 (2 x CH, C<sub>16</sub> & C<sub>20</sub>), 126.4 (CH, C<sub>8</sub>), 121.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 120.4 (CH, C<sub>6</sub>), 120.2 (CH, C<sub>7</sub>), 109.6 (CH, C<sub>9</sub>), 69.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>), 66.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 46.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3274, 3068, 2947, 2865, 1751, 1657, 1560, 1390, 1508, 1266, 1020, 1008, 905, 795, 750, 701

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 354.1448, found: 354.1450

**Rf:** 0.19 (98:2  $CH_2Cl_2$ :MeOH)

**Mp:** 113-115 °C

**2-(5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethyl benzyl carbonate****(167)****Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>**Molecular Weight:** 335.36 g.mol<sup>-1</sup>

A solution of benzyl (2-(3-(formamidomethyl)-1*H*-indazol-1-yl)ethyl) carbonate (**166**) (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.) in a 75:25 toluene:POCl<sub>3</sub> (0.7 mL) mixture was left under stirring at 110 °C for 3 h. Then the mixture was quenched dropwise on an ice-cold water solution and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired cyclised compound (**167**) (25 mg, 93%) as a yellow oil.

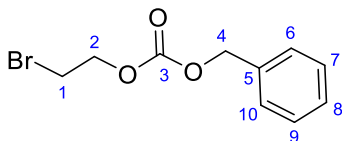
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.90 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.67 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>7</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.37–7.30 (m, 6H, H<sub>7</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub> & H<sub>19</sub>), 7.27 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.21 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 1.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.14 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.09 (s, 2H, H<sub>13</sub>), 4.46 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.4 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 4.23 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.4 Hz, 2H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 154.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 148.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 134.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>14</sub>), 130.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 128.8 (CH, C<sub>17</sub>), 128.8 (2 x CH, C<sub>16</sub> & C<sub>18</sub>), 128.5 (2 x CH, C<sub>15</sub> & C<sub>19</sub>), 126.9 (CH, C<sub>7</sub>), 123.1 (CH, C<sub>6</sub>), 121.1 (CH, C<sub>1</sub>), 120.5 (CH, C<sub>5</sub>), 117.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 114.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 110.6 (CH, C<sub>8</sub>), 70.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 64.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 52.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3113, 2925, 2850, 1736, 1439, 1396, 1266, 1241, 1184, 974, 926, 744, 704, 644

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 336.1343, found: 336.1343

**Rf:** 0.70 (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Benzyl (2-bromoethyl) carbonate****(168)**

**Chemical Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 259.10 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of bromoethanol (180  $\mu$ L, 2.52 mmol, 1.2 eq.), Et<sub>3</sub>N (600  $\mu$ L, 4.41 mmol, 3.0 eq.) and DMAP (26 mg, 0.21 mmol, 0.1 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.5 mL) at 0 °C was added dropwise benzyl chloroformate (300  $\mu$ L, 2.10 mmol, 1.0 eq.). The mixture was left under stirring to reach room temperature and left for 16 h. Then the reaction mixture was quenched with water and extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired carbonate (476 mg, 88%) as a translucent oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.44–7.31 (m, 5H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub> & H<sub>10</sub>), 5.19 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.45 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>1</sub>) = 6.3 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 3.53 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>1</sub>,H<sub>2</sub>) = 6.3 Hz, 2H, H<sub>1</sub>)

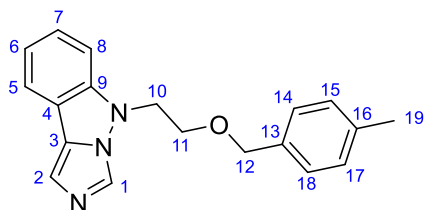
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  154.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 135.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 128.8 (CH, C<sub>8</sub>), 128.8 (2 x CH, C<sub>7</sub> & C<sub>9</sub>), 128.5 (2 x CH, C<sub>6</sub> & C<sub>10</sub>), 70.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3041, 2965, 1742, 1451, 1393, 1247, 1226, 977, 947, 905, 786, 756, 741, 698

**HRMS (EI-MS):**  $m/z$  calculated for [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrNaO<sub>3</sub>: 280.9784, found: 280.9784

**Rf:** 0.92 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**5-(2-((4-Methylbenzyl)oxy)ethyl)-5H-imidazo[1,5-*b*]indazole**  
**(169)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 305.38 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 2-(5H-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethan-1-ol (**4**) (30 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.75 mL) at 0 °C was added batchwise NaH (9 mg, 0.23 mmol, 1.5 eq.). The mixture was left under stirring at 0 °C for 30 min. Then a solution of 1-(bromomethyl)-4-methylbenzene (28 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.75 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was then left under stirring at 0 °C for 16 h. The media was quenched with water and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the alkylated compound (35 mg, 76%) as a brown oil.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.90 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.68 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>7</sub>) = 1.3 Hz, <sup>5</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>8</sub>) = 0.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.34 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>5</sub>) = 1.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.26 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.25–7.02 (m, 6H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub> & H<sub>18</sub>), 4.44 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 4.14 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.2 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.79 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.2 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 2.33 (s, 3H, H<sub>19</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)** δ 148.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 137.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 134.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 130.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 129.3 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 127.9 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 126.7 (CH, C<sub>7</sub>), 122.5 (CH, C<sub>6</sub>), 121.3 (CH, C<sub>1</sub>), 120.3 (CH, C<sub>5</sub>), 117.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 114.3 (CH, C<sub>2</sub>), 110.6 (CH, C<sub>8</sub>), 73.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 53.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>19</sub>)

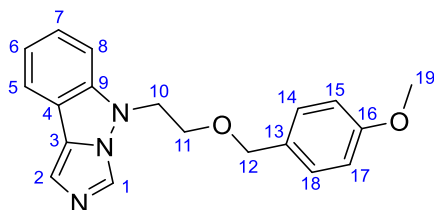
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2865, 1478, 1335, 1117, 1047, 926, 807, 750, 641

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O: 306.1601, found: 306.1603

**Rf:** 0.27 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 64–66 °C

**5-(2-((4-Methoxybenzyl)oxy)ethyl)-5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazole**  
**(170)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 321.38 g.mol

To a solution of 2-(5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethan-1-ol (**4**) (30 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.75 mL) at 0 °C was added batchwise NaH (9 mg, 0.23 mmol, 1.5 eq.). The mixture was left under stirring at 0 °C for 30 min. Then a solution of 1-(bromomethyl)-4-methoxybenzene (20 µL, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.75 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was then left under stirring at 0 °C for 3 h. The media was quenched with water and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the alkylated compound (42 mg, 88%) as a brown oil.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.90 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.68 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>7</sub>) = 1.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.33 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>5</sub>) = 1.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.26 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.20 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 1.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.15 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.8 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.09 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>15</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = 8.47 Hz, 1H, H<sub>14</sub> & H<sub>18</sub>), 6.83 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = 8.7 Hz, 2H, H<sub>15</sub> & H<sub>17</sub>), 4.40 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 4.13 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.2 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 3.77 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.3 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

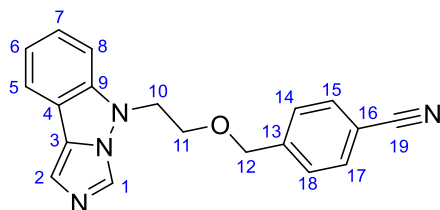
**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)** δ 159.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 148.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 129.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 129.4 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 126.6 (CH, C<sub>7</sub>), 122.5 (CH, C<sub>6</sub>), 121.3 (CH, C<sub>1</sub>), 120.3 (CH, C<sub>5</sub>), 117.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 114.2 (CH, C<sub>2</sub>), 114.0 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 110.6 (CH, C<sub>8</sub>), 73.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>19</sub>), 53.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2859, 1618, 1514, 1241, 1178, 1102, 1029, 923, 820, 747

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 322.1550, found: 322.1553

**Rf:** 0.28 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**4-((2-(5H-imidazo[1,5-b]indazol-5-yl)ethoxy)methyl)benzonitrile**  
**(171)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O  
**Molecular Weight:** 316.36 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 2-(5H-imidazo[1,5-b]indazol-5-yl)ethan-1-ol (**4**) (30 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.75 mL) at 0 °C was added batchwise NaH (9 mg, 0.23 mmol, 1.5 eq.). The mixture was left under stirring at 0 °C for 30 min. Then a solution of 4-(bromomethyl)benzonitrile (29 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.75 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was then left under stirring at 0 °C for 16 h. The media was quenched with water and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the alkylated compound (21 mg, 45%) as a brown solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.89 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.69 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>7</sub>) = 0.8 Hz 1H, H<sub>5</sub>), 7.54 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = 8.3 Hz, 2H, H<sub>15</sub> & H<sub>17</sub>), 7.35 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>5</sub>) = 1.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.27 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.26–7.08 (m, 4H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>18</sub>), 4.45 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 4.25 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.0 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.82 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.0 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)** δ 148.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 142.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 132.3 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 130.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 127.6 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 126.7 (CH, C<sub>7</sub>), 122.7 (CH, C<sub>6</sub>), 121.0 (CH, C<sub>1</sub>), 120.4 (CH, C<sub>5</sub>), 118.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 117.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 114.4 (CH, C<sub>2</sub>), 111.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 110.7 (CH, C<sub>8</sub>), 72.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 67.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 53.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

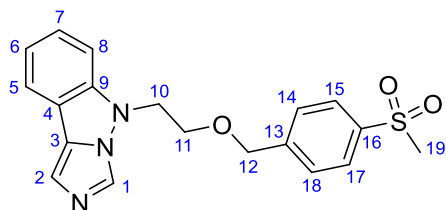
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2843, 2215, 1466, 1439, 1135, 823, 807, 756, 744, 637

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O: 317.1397, found: 317.1401

**Rf:** 0.25 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 112-114 °C

**5-(2-((4-(Methylsulfonyl)benzyl)oxy)ethyl)-5H-imidazo[1,5-b]indazole**  
**(172)**



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S  
**Molecular Weight:** 369.44 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 2-(5H-imidazo[1,5-b]indazol-5-yl)ethan-1-ol (**4**) (30 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.75 mL) at 0 °C was added batchwise NaH (9 mg, 0.23 mmol, 1.5 eq.). The mixture was left under stirring at 0 °C for 30 min. Then a solution of 1-(bromomethyl)-4-(methylsulfonyl)benzene (37 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.75 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was then left under stirring at 0 °C for 5 h. The media was quenched with water and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the alkylated compound (20 mg, 36%) as a beige oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.88 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.82 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = 7.9 Hz, 2H, H<sub>15</sub> & H<sub>17</sub>), 7.69 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.35 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.27 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.25–7.14 (m, 4H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>18</sub>), 4.48 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 4.25 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.0 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.83 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.0 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 3.02 (s, 3H, H<sub>19</sub>)

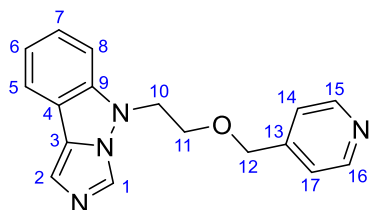
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  148.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 143.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 139.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 129.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 127.8 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 127.7 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 126.7 (CH, C<sub>7</sub>), 122.7 (CH, C<sub>6</sub>), 121.1 (CH, C<sub>1</sub>), 120.4 (CH, C<sub>5</sub>), 117.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 114.4 (CH, C<sub>2</sub>), 110.7 (CH, C<sub>8</sub>), 72.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 67.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 53.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 44.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>19</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2925, 1286, 1147, 1093, 956, 923, 753, 641

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 370.1220, found: 370.1222

**Rf:** 0.27 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**5-(2-(Pyridin-4-ylmethoxy)ethyl)-5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazole**  
**(173)**



**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O  
**Molecular Weight:** 292.34 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 2-(5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethan-1-ol (**4**) (30 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.75 mL) at 0 °C was added batchwise NaH (15 mg, 0.38 mmol, 2.5 eq.). The mixture was left under stirring at 0 °C for 30 min. Then a solution of 4-(bromomethyl)pyridine (25 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.75 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was then left under stirring at 0 °C for 16 h. The media was quenched with water and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the alkylated compound (21 mg, 48%) as a brown oil.

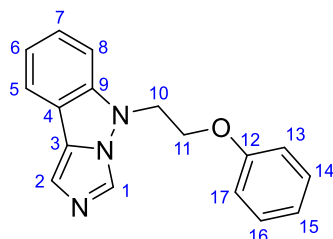
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.49 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>16</sub>,H<sub>17</sub>) = 4.7 Hz, 2H, H<sub>15</sub> & H<sub>16</sub>), 7.91 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.69 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.35 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.28 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.22 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.18 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.96 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>15</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>16</sub>) = 5.0 Hz, 2H, H<sub>14</sub> & H<sub>17</sub>), 4.42 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 4.25 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.1 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.83 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.1 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 150.0 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>16</sub>), 148.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 146.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 130.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 126.7 (CH, C<sub>7</sub>), 122.7 (CH, C<sub>6</sub>), 121.6 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>17</sub>), 121.0 (CH, C<sub>1</sub>), 120.4 (CH, C<sub>5</sub>), 117.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 114.5 (CH, C<sub>2</sub>), 110.7 (CH, C<sub>8</sub>), 71.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 68.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 53.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2931, 2850, 1678, 1608, 1417, 1120, 1105, 923, 795, 753, 641

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O: 293.1397, found: 293.1401

**Rf:** 0.30 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**5-(2-Phenoxyethyl)-5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazole****(174)**

**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 277.33 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 2-(5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethan-1-ol (**4**) (30 mg, 0.15 mmol, 2.0 eq.) and iodobenzene (9  $\mu$ L, 0.08 mmol, 1.0 eq.) in toluene (800  $\mu$ L) placed under an argon atmosphere were added copper iodide (2 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq.), 1,10-phenantroline (4 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq.) and cesium carbonate (49 mg, 0.15 mmol, 2.0 eq.). The reaction mixture was then left under stirring at 110 °C for 48 h. The media was cooled to room temperature, filtered on celite and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified through silica gel chromatography (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired product (8 mg, 36%) as a yellow oil.

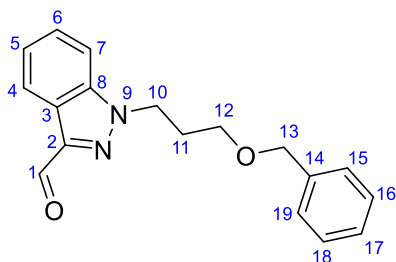
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**  $\delta$  7.77 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.45 (m, 2H, H<sub>7</sub> & H<sub>8</sub>), 7.34 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.25 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 6.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.17 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>13</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>15</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>16</sub>,H<sub>15</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>16</sub>,H<sub>17</sub>) = 7.5 Hz, 2H, H<sub>14</sub> & H<sub>16</sub>), 6.87 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>16</sub>) = 7.3 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 6.78 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.70 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>16</sub>) = 8.1 Hz, 2H, H<sub>13</sub> & H<sub>17</sub>), 4.60 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.0 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 4.29 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.0 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**  $\delta$  159.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 149.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.5 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>16</sub>), 128.6 (CH, C<sub>7</sub>), 128.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 123.8 (CH, C<sub>6</sub>), 122.3 (CH, C<sub>15</sub>), 121.5 (CH, C<sub>5</sub>), 117.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 115.6 (CH, C<sub>2</sub>), 115.4 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>13</sub> & C<sub>17</sub>), 112.5 (CH, C<sub>1</sub>), 112.2 (CH, C<sub>8</sub>), 66.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 52.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3259, 2922, 1687, 1599, 1493, 1311, 1235, 1056, 753, 689

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O: 278.1288, found: 278.1288

**Rf:** 0.32 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**1-(3-(Benzyloxy)propyl)-1H-indazole-3-carbaldehyde****(175)**

**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 294.35 g.mol<sup>-1</sup>

1H-indazole-3-carbaldehyde (1.0 g, 6.85 mmol, 1.0 eq.) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.42 mg, 10.3 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in *N,N*-dimethylformamide (5 mL). The media was brought to 0 °C and a solution of ((3-bromopropoxy)methyl)benzene (1.45 mL, 8.22 mmol, 1.2 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (5 mL) was added dropwise to the reaction mixture which was left under stirring at room temperature for 16 h. Then water was added to the media which was then extracted with EtOAc three times. Then the combined organic layers were washed three times with a brine solution, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (95:5 PE:EtOAc) to give the desired alkylated compound (1.30 g, 65%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  10.23 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 8.31 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.51 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.45 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>4</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.38–7.27 (m, 6H, H<sub>5</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub> & H<sub>19</sub>), 4.62 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 6.7 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 4.45 (s, 2H, H<sub>13</sub>), 3.44 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.7 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 2.30 (p, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = 6.3 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

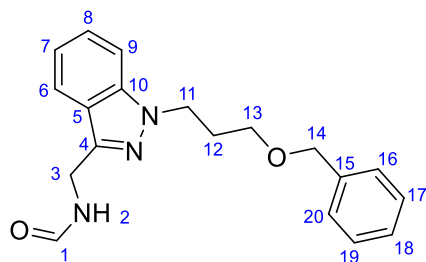
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  187.0 (CH, C<sub>1</sub>), 143.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 141.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 138.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>14</sub>), 128.6 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>18</sub>), 127.9 (CH, C<sub>17</sub>), 127.9 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>19</sub>), 127.5 (CH, C<sub>6</sub>), 124.2 (CH, C<sub>5</sub>), 122.3 (CH, C<sub>4</sub>), 122.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 109.8 (CH, C<sub>7</sub>), 73.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 66.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 46.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3025, 2859, 1679, 1473, 1411, 1308, 1101, 1076, 787, 744, 697

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 295.1441, found: 295.1445

**Rf:** 0.21 (95:5 PE:EtOAc)

***N*-((1-(3-(benzyloxy)propyl)-1*H*-indazol-3-yl)methyl)formamide  
(176)**



**Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>**  
**Molecular Weight: 323.40 g.mol<sup>-1</sup>**

To a solution of 1-(3-(benzyloxy)propyl)-1*H*-indazole-3-carbaldehyde (**175**) (200 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq.) in formamide (1.35 mL, 34.0 mmol, 50 eq.) was added formic acid (128  $\mu$ L, 3.40 mmol, 5.0 eq.). The mixture was placed under an argon atmosphere and then stirred at 180 °C for 3 min under microwave radiations. Once cooled, water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (99:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired product (200 mg, 30%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.28 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.74 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.42–7.27 (m, 7H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>19</sub> & H<sub>20</sub>), 7.15 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>9</sub>) = 1.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.16 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 4.84 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>2</sub>) = 5.4 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 4.47 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = 6.7 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 4.44 (s, 2H, H<sub>14</sub>), 3.41 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>12</sub>) = 5.8 Hz, 2H, H<sub>13</sub>), 2.20 (p, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>13</sub>) = 6.3 Hz, 2H, H<sub>12</sub>)

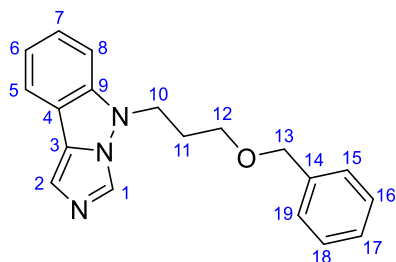
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  161.0 (CH, C<sub>1</sub>), 141.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 140.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 138.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 128.6 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>19</sub>), 127.8 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>20</sub>), 127.8 (CH, C<sub>18</sub>), 126.9 (CH, C<sub>8</sub>), 121.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 120.7 (CH, C<sub>7</sub>), 120.4 (CH, C<sub>6</sub>), 109.4 (CH, C<sub>9</sub>), 73.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>), 67.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 45.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3271, 3062, 3029, 2959, 2925, 2880, 1646, 1551, 1390, 1308, 1239, 1097, 1064, 1025, 790, 744, 693

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 324.1707, found: 324.1708

**R<sub>f</sub>:** 0.45 (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 87-89 °C

**5-(3-(Benzyloxy)propyl)-5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazole****(177)**

**Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O**  
**Molecular Weight: 305.38 g.mol<sup>-1</sup>**

A solution of *N*-((1-(3-(benzyloxy)propyl)-1*H*-indazol-3-yl)methyl)formamide (**176**) (170 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) in a 75:25 toluene:POCl<sub>3</sub> (2.8 mL) mixture was left under stirring at 110 °C for 2 h. Then the mixture was quenched dropwise on an ice-cold water solution and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired cyclised compound (123 mg, 76%) as an orange oil.

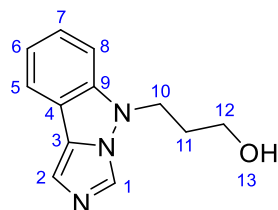
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.79 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.67 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.39–7.29 (m, 6H, H<sub>7</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub> & H<sub>19</sub>), 7.27 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.18 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.14 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 4.42 (s, 2H, H<sub>13</sub>), 4.16 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 6.9 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.42 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.7 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 1.91 (p, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = 6.3 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 147.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 138.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>14</sub>), 130.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 128.6 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>18</sub>), 127.9 (CH, C<sub>17</sub>), 127.8 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>19</sub>), 126.6 (CH, C<sub>7</sub>), 122.3 (CH, C<sub>6</sub>), 120.4 (CH, C<sub>1</sub>), 120.3 (CH, C<sub>5</sub>), 117.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 114.3 (CH, C<sub>2</sub>), 110.5 (CH, C<sub>8</sub>), 73.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 49.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3384, 3068, 2865, 2367, 1466, 1181, 1094, 1023, 921, 740, 697, 640

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O: 306.1601, found: 306.1602

**Rf:** 0.32 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**3-(5*H*-Imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)propan-1-ol****(178)**

**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 215.26 g.mol<sup>-1</sup>

A solution of 5-(3-(benzyloxy)propyl)-5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazole (**177**) (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (6.6 mL) under an argon atmosphere was prepared. Then, Pd/C [10%] (106 mg, 0.10 mmol, 0.3 eq.) and ammonium formate (187 mg, 2.97 mmol, 9.0 eq.) were added and the reaction mixture was left under stirring at 80 °C for 16 h. The media was cooled to room temperature, filtered on celite and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified through silica gel chromatography (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired alcohol (22 mg, 31%) as a translucent oil.

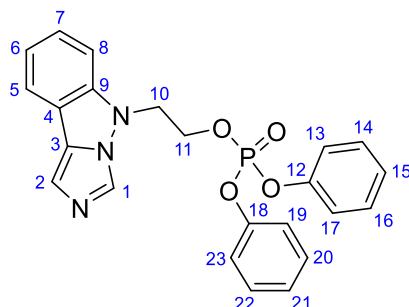
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.27 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.71 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.40 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.31 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.23 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.21 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.28 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 7.0 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.69 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.7 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 2.79 (s, 1H, H<sub>13</sub>), 1.91 (p, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = 6.4 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  147.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 127.3 (CH, C<sub>7</sub>), 122.7 (CH, C<sub>6</sub>), 120.7 (CH, C<sub>5</sub>), 120.4 (CH, C<sub>1</sub>), 116.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 112.8 (CH, C<sub>2</sub>), 110.5 (CH, C<sub>8</sub>), 59.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 49.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3220, 3123, 2928, 2871, 1460, 1442, 1058, 927, 742, 693, 638

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O: 216.1131, found: 216.1133

**Rf:** 0.44 (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**2-(5H-Imidazo[1,5-b]indazol-5-yl)ethyl diphenyl phosphate****(179)****Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>P****Molecular Weight: 433.40 g.mol<sup>-1</sup>**

To a solution of 2-(5H-imidazo[1,5-b]indazol-5-yl)ethan-1-ol (**4**) (100 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) in THF (3.3 mL) placed under an argon atmosphere at 0 °C was added dropwise DPPA (130 µL, 0.60 mmol, 1.2 eq.). Then was added dropwise DBU (90 µL, 0.60 mmol, 1.2 eq.) at 0 °C and the reaction mixture was left under stirring at room temperature for 16 h. Once cooled, water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the phosphorylated product (21 mg, 19%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.78 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.66 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.32 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.31–7.25 (m, 5H, H<sub>2</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>20</sub> & H<sub>22</sub>), 7.21 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.16 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>16</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>20</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>22</sub>) = 7.4 Hz, 2H, H<sub>15</sub> & H<sub>21</sub>), 7.10 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>); <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>14</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>16</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>20</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>23</sub>,H<sub>22</sub>) = 8.1 Hz, 5H, H<sub>8</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>19</sub> & H<sub>23</sub>), 4.54 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.6 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,P) = 2.7 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 4.24 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.4 Hz, 2H, H<sub>10</sub>)

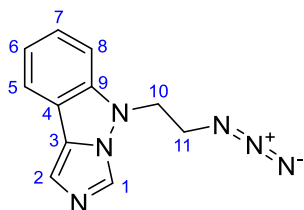
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 150.3 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>12</sub>,P) = <sup>2</sup>J(C<sub>18</sub>,P) = 7.3 Hz, 2 x C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub> & C<sub>18</sub>), 148.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 131.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 130.0 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>14</sub>,P) = <sup>4</sup>J(C<sub>16</sub>,P) = <sup>4</sup>J(C<sub>20</sub>,P) = <sup>4</sup>J(C<sub>22</sub>,P) = 0.6 Hz, 4 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>20</sub> & C<sub>22</sub>), 126.9 (CH, C<sub>7</sub>), 125.7 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>15</sub>,P) = <sup>5</sup>J(C<sub>21</sub>,P) = 1.1 Hz, 2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>21</sub>), 123.1 (CH, C<sub>6</sub>), 120.6 (CH, C<sub>1</sub>), 120.4 (CH, C<sub>5</sub>), 120.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>13</sub>,P) = <sup>3</sup>J(C<sub>17</sub>,P) = <sup>3</sup>J(C<sub>19</sub>,P) = <sup>3</sup>J(C<sub>23</sub>,P) = 4.8 Hz, 4 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>17</sub>, C<sub>19</sub> & C<sub>23</sub>), 117.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 114.8 (CH, C<sub>2</sub>), 110.6 (CH, C<sub>8</sub>), 65.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>11</sub>,P) = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 53.4 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>10</sub>,P) = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

**<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*)** δ -12.02

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3311, 2941, 2831, 1445, 1023

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>P: 434.1264, found: 434.1267

**Rf:** 0.33 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**5-(2-Azidoethyl)-5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazole****(180)**

**Chemical Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>  
**Molecular Weight:** 226.24 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 2-(5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethan-1-ol (**4**) (100 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) in THF (3.3 mL) placed under an argon atmosphere at 0 °C were added dropwise DPPA (130 µL, 0.60 mmol, 1.2 eq.) and DBU (90 µL, 0.60 mmol, 1.2 eq.). Then NaN<sub>3</sub> (162 mg, 2.50 mmol, 5.0 eq.) was added batchwise and the reaction mixture was left under stirring to reach room temperature. Once room temperature was reached, the media was heated at 80 °C and left under stirring for 16 h. The reaction mixture was then cooled with water and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired azide (**59** mg, 52%) as a brown oil.

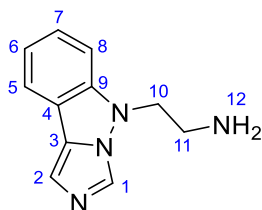
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.88 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.70 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.38 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.29 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.23 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.19 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 4.14 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.9 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.62 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.8 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 148.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 127.0 (CH, C<sub>7</sub>), 123.2 (CH, C<sub>6</sub>), 120.7 (CH, C<sub>1</sub>), 120.6 (CH, C<sub>5</sub>), 117.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 114.8 (CH, C<sub>2</sub>), 110.6 (CH, C<sub>8</sub>), 52.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 48.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3132, 2925, 2103, 1439, 1284, 1178, 1096, 926, 744, 641

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>6</sub>: 227.1040, found: 227.1044

**R<sub>f</sub>:** 0.21 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**2-(5*H*-Imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethan-1-amine****(181)**

**Chemical Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 200.25 g.mol<sup>-1</sup>

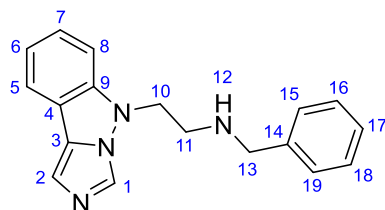
To a solution of 5-(2-azidoethyl)-5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazole (**180**) (92 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) in THF (4.1 mL) were added triphenylphosphine (129 mg, 0.49 mmol, 1.2 eq.) and water (0.40 mL). The reaction mixture was then left under stirring at room temperature for 16 h. The media was then diluted with water and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH with 1% of Et<sub>3</sub>N) to give the desired amine (65 mg, 79%) as a beige oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 8.13 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.72 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.40 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.36 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.21 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.21 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.13 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 6.7 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 2.95 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 6.7 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 149.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 131.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 128.3 (CH, C<sub>7</sub>), 123.7 (CH, C<sub>6</sub>), 122.1 (CH, C<sub>1</sub>), 121.3 (CH, C<sub>5</sub>), 117.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 114.0 (CH, C<sub>2</sub>), 111.8 (CH, C<sub>8</sub>), 55.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3129, 2919, 1096, 929, 741, 637

**Rf:** 0.19 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**N-Benzyl-2-(5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethan-1-amine****(182)**

**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 290.37 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 2-(5*H*-Imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethan-1-amine (**181**) (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.) in ethanol (2.5 mL) was added dropwise a solution of benzaldehyde (25 µL, 0.25 mmol, 1.0 eq.) in ethanol (2.5 mL). Drops of acetic acid were added and the reaction mixture was left under stirring at 50 °C for 1h30. Then the media was cooled to room temperature and sodium cyanoborohydride (31 mg, 0.50 mmol, 2.0 eq.) was added to the mixture which was left under stirring for 16 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and filtered on cotton wool with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. An extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The solvent was then removed under reduced pressure and the crude material was purified through silica gel chromatography (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired dialkylated amine (16 mg, 22%) as a brown oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 8.06 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.73 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.39 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.34 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.24 (m, 7H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub> & H<sub>19</sub>), 4.21 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 6.5 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.73 (s, 2H, H<sub>13</sub>), 2.86 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 6.5 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

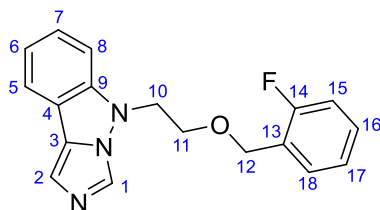
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 149.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 140.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>14</sub>), 131.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 129.5 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>19</sub>), 129.4 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>18</sub>), 128.3 (CH, C<sub>17</sub>), 128.2 (CH, C<sub>7</sub>), 123.7 (CH, C<sub>6</sub>), 122.2 (CH, C<sub>1</sub>), 121.3 (CH, C<sub>5</sub>), 118.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 113.9 (CH, C<sub>2</sub>), 112.0 (CH, C<sub>8</sub>), 54.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 52.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 45.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2913, 2846, 1448, 1181, 1129, 1096, 929, 738, 701, 637

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>: 291.1604, found: 291.1606

**Rf:** 0.33 (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**5-(2-((2-Fluorobenzyl)oxy)ethyl)-5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazole**  
**(183)**



**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 309.34 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 2-(5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethan-1-ol (**4**) (30 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.75 mL) at 0 °C was added batchwise NaH (9 mg, 0.23 mmol, 1.5 eq.). The mixture was left under stirring at 0 °C for 30 min. Then a solution of 1-(bromomethyl)-2-fluorobenzene (18 µL, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.75 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was then left under stirring at 0 °C for 3 h. The media was quenched with water and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the alkylated compound (39 mg, 85%) as a brown oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.89 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.66 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.32 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.25–7.10 (m, 5H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>16</sub> & H<sub>18</sub>), 7.05 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>16</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>) = 7.4 Hz, 1H, H<sub>17</sub>), 6.99 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>16</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,F) = 9.2 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 4.53 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 4.15 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.3 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.83 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.2 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 160.7 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>14</sub>,F) = 246.7 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>14</sub>), 148.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 130.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>18</sub>,F) = 4.3 Hz, CH, C<sub>18</sub>), 129.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>16</sub>,F) = 8.1 Hz, CH, C<sub>16</sub>), 126.7 (CH, C<sub>7</sub>), 124.6 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>13</sub>,F) = 14.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 124.3 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>17</sub>,F) = 3.5 Hz, CH, C<sub>17</sub>), 122.6 (CH, C<sub>6</sub>), 121.3 (CH, C<sub>1</sub>), 120.3 (CH, C<sub>5</sub>), 117.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 115.4 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>15</sub>,F) = 21.3 Hz, CH, C<sub>15</sub>), 114.3 (CH, C<sub>2</sub>), 110.6 (CH, C<sub>8</sub>), 67.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 67.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>12</sub>,F) = 3.9 Hz, CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 53.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

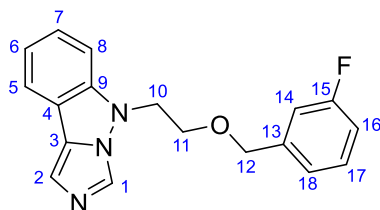
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -119.01 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3126, 2868, 1618, 1587, 1499, 1457, 1229, 1184, 1093, 920, 750, 641

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O: 310.1350, found: 310.1352

**Rf:** 0.26 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**5-(2-((3-Fluorobenzyl)oxy)ethyl)-5H-imidazo[1,5-b]indazole**  
**(184)**



**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 309.34 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 2-(5H-imidazo[1,5-b]indazol-5-yl)ethan-1-ol (**4**) (30 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.75 mL) at 0 °C was added batchwise NaH (9 mg, 0.23 mmol, 1.5 eq.). The mixture was left under stirring at 0 °C for 30 min. Then a solution of 1-(bromomethyl)-3-fluorobenzene (18 µL, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (0.75 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was then left under stirring at 0 °C for 3 h. The media was quenched with water and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the alkylated compound (38 mg, 85%) as a brown oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.89 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.69 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.35 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.27 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.25–7.15 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub> & H<sub>17</sub>), 6.94 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>16</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>16</sub>,H<sub>17</sub>) = 8.5 Hz, 1H, H<sub>16</sub>), 6.90 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>18</sub>), 6.81 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,F) = 9.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>16</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 4.43 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 4.20 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.2 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.80 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.1 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

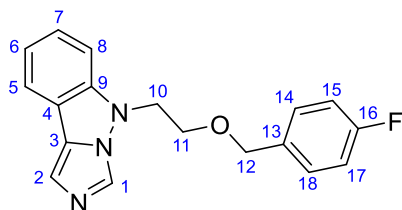
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 163.0 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>15</sub>,F) = 246.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>15</sub>), 148.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 140.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>13</sub>,F) = 7.2 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 130.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 130.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>17</sub>,F) = 8.1 Hz, CH, C<sub>17</sub>), 126.7 (CH, C<sub>7</sub>), 122.9 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>18</sub>,F) = 3.0 Hz, CH, C<sub>18</sub>), 122.7 (CH, C<sub>6</sub>), 121.2 (CH, C<sub>1</sub>), 120.4 (CH, C<sub>5</sub>), 117.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 114.8 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>16</sub>,F) = 21.1 Hz, CH, C<sub>16</sub>), 114.4 (CH, C<sub>2</sub>), 114.4 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>14</sub>,F) = 21.7 Hz, CH, C<sub>14</sub>), 110.7 (CH, C<sub>8</sub>), 72.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 67.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 53.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -112.95 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3071, 2865, 1590, 1448, 1250, 1141, 1105, 923, 780, 744, 692, 641

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O: 310.1350, found: 310.1352

**Rf:** 0.24 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**5-(2-((4-Fluorobenzyl)oxy)ethyl)-5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazole****(185)**

**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 309.34 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 2-(5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazol-5-yl)ethan-1-ol (**4**) (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (1.25 mL) at 0 °C was added batchwise NaH (15 mg, 0.37 mmol, 1.5 eq.). The mixture was left under stirring at 0 °C for 30 min. Then a solution of 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene (31 µL, 0.25 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (1.25 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was then left under stirring at 0 °C for 2 h. The media was quenched with water and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the alkylated compound (70 mg, 90%) as a dark brown oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8.16 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.74 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.46 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.35 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.3 Hz, 1.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.22–7.15 (m, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>6</sub>), 7.09–6.97 (m, 4H, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub> & H<sub>18</sub>), 4.42 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.1 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 4.32 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 3.69 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.1 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

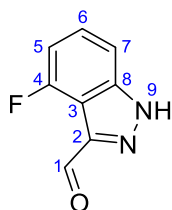
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 161.4 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>16</sub>,F) = 242.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 147.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 134.1 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>13</sub>,F) = 2.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 129.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 129.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>14</sub>,F) = <sup>3</sup>J(C<sub>18</sub>,F) = 8.3 Hz, 2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 126.3 (CH, C<sub>7</sub>), 121.7 (CH, C<sub>6</sub>), 121.3 (CH, C<sub>1</sub>), 119.8 (CH, C<sub>5</sub>), 115.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 114.8 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>15</sub>,F) = <sup>2</sup>J(C<sub>17</sub>,F) = 21.2 Hz, 2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 113.2 (CH, C<sub>2</sub>), 111.0 (CH, C<sub>8</sub>), 71.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 66.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -115.27 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3059, 2865, 1605, 1507, 1338, 1218, 1095, 920, 823, 744, 639

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O: 310.1350, found: 310.1353

**Rf:** 0.21 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**4-Fluoro-1H-indazole-3-carbaldehyde****(186)**

**Chemical Formula:** C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>2</sub>O  
**Molecular Weight:** 164.14 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of NaNO<sub>2</sub> (4.08 g, 59.2 mmol, 8.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (32 mL) and water (22 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of 2N HCl (10 mL, 20 mmol, 2.7 eq.). Then a solution of 4-fluoroindole (1.00 g, 7.40 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (25 mL) was also added dropwise to the first solution at 0 °C. The reaction mixture was left under stirring at 0 °C for 1 h, then brought to room temperature for 2 h, and finally heated at 50 °C for 3 h. The media was then cooled to room temperature, water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (6:4 PE:EtOAc) to give the desired compound (600 mg, 49%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 14.60 (bs, 1H, NH<sub>9</sub>), 10.17 (d, <sup>5</sup>J(H<sub>1</sub>,F) = 3.7 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.55–7.45 (m, 2H, H<sub>6</sub> & H<sub>7</sub>), 7.11 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 185.1 (CH, C<sub>1</sub>), 155.3 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 254.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 144.7 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 9.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 143.9 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 6.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 129.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 7.0 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 110.4 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>3</sub>,F) = 24.2 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 108.6 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 19.4 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 108.1 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 4.5 Hz, CH, C<sub>7</sub>)

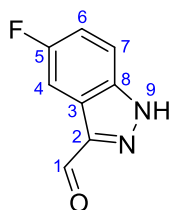
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -110.15 (1 x F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3254, 1690, 1634, 1615, 1583, 1518, 1482, 1450, 1378, 1329, 1238, 1125, 1077, 1040, 867, 809, 787, 465, 740, 638

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>2</sub>O: 165.0459, found : 165.0463

**Rf:** 0.41 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 153-155 °C

**5-Fluoro-1H-indazole-3-carbaldehyde****(187)**

**Chemical Formula:**  $C_8H_5FN_2O$   
**Molecular Weight:** 164.14 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of  $NaNO_2$  (4.08 g, 59.2 mmol, 8.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (32 mL) and water (22 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of 2N HCl (10 mL, 20 mmol, 2.7 eq.). Then a solution of 5-fluoroindole (1.00 g, 7.40 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (25 mL) was also added dropwise to the first solution at 0 °C. The reaction mixture was left under stirring at 0 °C for 1 h, then brought to room temperature for 2 h, and finally heated at 50 °C for 3 h. The media was then cooled to room temperature, water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (8:2 PE:EtOAc) to give the desired compound (590 mg, 48%) as a brown powder.

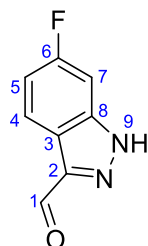
**$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$**  14.31 (s, 1H,  $NH_9$ ), 10.18 (s, 1H,  $H_1$ ), 7.82–7.71 (m, 2H,  $H_6$  &  $H_7$ ), 7.41 (td,  $^3J(H_4, F) = 9.2$  Hz,  $^4J(H_4, H_6) = 2.5$  Hz, 1H,  $H_4$ )

**$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$**  187.1 (CH,  $C_1$ ), 159.1 (d,  $^1J(C_5, F) = 239.7$  Hz,  $C_q, C_5$ ), 143.5 ( $C_q, C_2$ ), 138.3 ( $C_q, C_8$ ), 120.6 (d,  $^3J(C_3, F) = 11.2$  Hz,  $C_q, C_3$ ), 116.8 (d,  $^2J(C_6, F) = 27.5$  Hz, CH,  $C_6$ ), 113.2 (d,  $^3J(C_7, F) = 9.4$  Hz, CH,  $C_7$ ), 104.7 (d,  $^2J(C_4, F) = 24.4$  Hz, CH,  $C_4$ )

**$^{19}F$  { $^1H$ } NMR (376 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$**  -118.62 (1 x F)

Spectral data corresponded to literature values:

Chevalier, A.; Ouahrouch, A.; Arnaud, A.; Gallavardin, T.; Franck, X. *RSC Adv.* **2018**, 8, 13121–13128

**6-Fluoro-1*H*-indazole-3-carbaldehyde****(188)**

**Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>2</sub>O**  
**Molecular Weight: 164.14 g.mol<sup>-1</sup>**

To a solution of NaNO<sub>2</sub> (4.08 g, 59.2 mmol, 8.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (32 mL) and water (22 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of 2N HCl (10 mL, 20 mmol, 2.7 eq.). Then a solution of 6-fluoroindole (1.00 g, 7.40 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (25 mL) was also added dropwise to the first solution at 0 °C. The reaction mixture was left under stirring at 0 °C for 1 h, then brought to room temperature for 2 h, and finally heated at 50 °C for 3 h. The media was then cooled to room temperature, water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (8:2 PE:EtOAc) to give the desired compound (602 mg, 50%) as a brown powder.

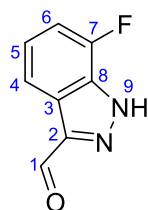
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 14.21 (s, 1H, NH<sub>9</sub>), 10.17 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 8.15 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>4</sub>,F) = 5.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.53 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,F) = 9.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>5</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.26 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub>) = 9.2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 187.3 (CH, C<sub>1</sub>), 161.5 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 243.7 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>), 143.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 141.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 122.6 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 11.0 Hz, CH, C<sub>4</sub>), 117.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 113.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 26.5 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 96.9 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 25.3 Hz, CH, C<sub>7</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -113.36 (1 x F)

Spectral data corresponded to literature values:

Chevalier, A.; Ouahrouch, A.; Arnaud, A.; Gallavardin, T.; Franck, X. *RSC Adv.* **2018**, 8, 13121–13128

**7-Fluoro-1H-indazole-3-carbaldehyde****(189)**

**Chemical Formula:** C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>2</sub>O  
**Molecular Weight:** 164.14 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of NaNO<sub>2</sub> (4.08 g, 59.2 mmol, 8.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (32 mL) and water (22 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of 2N HCl (10 mL, 20 mmol, 2.7 eq.). Then a solution of 7-fluoroindole (1.00 g, 7.40 mmol, 1.0 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (25 mL) was also added dropwise to the first solution at 0 °C. The reaction mixture was left under stirring at 0 °C for 1 h, then brought to room temperature for 2 h, and finally heated at 50 °C for 3 h. The media was then cooled to room temperature, water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (7:3 PE:EtOAc) to give the desired compound (528 mg, 43%) as a purple solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 14.80 (s, 1H, NH<sub>9</sub>), 10.32 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 8.10 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.35–7.27 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.24–7.13 (m, 1H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 186.9 (CH, C<sub>1</sub>), 181.3 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 11.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 147.0 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 252.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 124.9 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 5.2 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 124.3 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 120.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>3</sub>,F) = 8.7 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 117.9 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 4.5 Hz, CH, C<sub>4</sub>), 112.3 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 15.3 Hz, CH, C<sub>6</sub>)

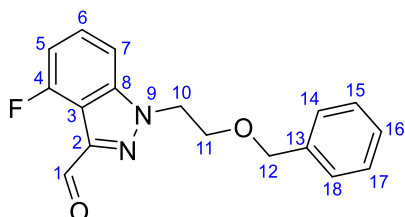
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -129.79 (1 x F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3253, 2862, 1690, 1634, 1616, 1583, 1482, 1451, 1378, 1329, 1261, 1237, 1159, 1124, 1077, 1040, 867, 809, 787, 766, 740

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>2</sub>O: 165.0459, found : 165.0462

**Rf:** 0.40 (6:4 PE:EtOAc)

**Mp:** 147-149 °C

**1-(2-(Benzyloxy)ethyl)-4-fluoro-1H-indazole-3-carbaldehyde****(190)****Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>****Molecular Weight: 298.32 g.mol<sup>-1</sup>**

4-Fluoro-1H-indazole-3-carbaldehyde (**186**) (500 mg, 3.05 mmol, 1.0 eq.) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (634 mg, 4.58 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in *N,N*-dimethylformamide (2.0 mL). The media was brought to 0 °C and a solution of ((2-bromoethoxy)methyl)benzene (580 µL, 3.66 mmol, 1.2 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (2.5 mL) was added dropwise to the reaction mixture which was left under stirring at room temperature for 16 h. Then water was added to the media and an extraction was carried out three times with EtOAc. Then the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (8:2 PE:EtOAc) to give the desired alkylated compound (318 mg, 35%) as an orange oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  10.26 (d, <sup>5</sup>J(H<sub>1</sub>,F) = 3.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.45–7.32 (m, 2H, H<sub>6</sub> & H<sub>7</sub>), 7.25–7.22 (m, 3H, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub> & H<sub>17</sub>), 7.07 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>15</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>18</sub>,H<sub>17</sub>) = 6.7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>18</sub>) = 3.0 Hz, 2H, H<sub>14</sub> & H<sub>18</sub>), 7.05–6.97 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 4.67 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.3 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 4.44 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 3.97 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.3 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

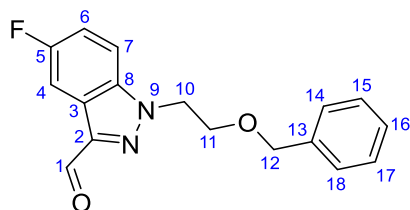
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  184.5 (CH, C<sub>1</sub>), 155.8 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 256.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 144.5 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 8.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 142.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 6.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 137.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 128.4 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 128.3 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 7.3 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 127.8 (CH, C<sub>16</sub>), 127.5 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 112.7 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>3</sub>,F) = 10.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 108.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 19.5 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 106.6 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 4.5 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 73.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 68.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -108.98 (1 x F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2862, 1694, 1633, 1581, 1514, 1457, 1248, 1110, 783, 764, 734, 697

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 299.1190, found : 299.1194

**Rf:** 0.28 (8:2 PE:EtOAc)

**1-(2-(Benzyloxy)ethyl)-5-fluoro-1H-indazole-3-carbaldehyde****(191)****Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>****Molecular Weight: 298.32 g.mol<sup>-1</sup>**

5-Fluoro-1H-indazole-3-carbaldehyde (**187**) (200 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq.) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (253 mg, 1.83 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in *N,N*-dimethylformamide (1.0 mL). The media was brought to 0 °C and a solution of ((2-bromoethoxy)methyl)benzene (230 µL, 1.46 mmol, 1.2 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (1.0 mL) was added dropwise to the reaction mixture which was left under stirring at room temperature for 16 h. Then water was added to the media and an extraction was carried out three times with EtOAc. Then the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (8:2 PE:EtOAc) to give the desired alkylated compound (192 mg, 53%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  10.18 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.93 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,F) = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.52 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 9.2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,F) = 4.1 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.26–7.18 (m, 4H, H<sub>6</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub> & H<sub>17</sub>), 7.10–7.03 (m, 2H, H<sub>14</sub> & H<sub>18</sub>), 4.65 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.2 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 4.44 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 3.96 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.2 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  186.6 (CH, C<sub>1</sub>), 160.1 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 242.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 143.2 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 5.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 138.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 137.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 128.5 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 128.0 (CH, C<sub>16</sub>), 127.7 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 122.5 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>3</sub>,F) = 11.2 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 117.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 27.6 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 111.9 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 9.8 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 106.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 24.7 Hz, CH, C<sub>4</sub>), 73.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 68.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 50.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

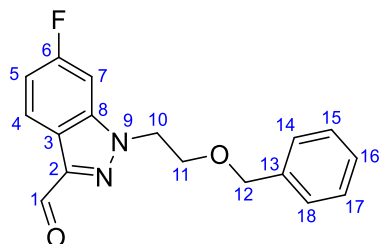
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -118.36 (1 x F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3080, 2865, 1671, 1496, 1470, 1451, 1358, 1253, 1223, 1178, 1105, 1025, 896, 793, 728, 705, 694

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 299.1190, found : 299.1191

**Rf:** 0.45 (8:2 PE:EtOAc)

**1-(2-(Benzyloxy)ethyl)-6-fluoro-1*H*-indazole-3-carbaldehyde**  
**(192)**



**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 298.32 g.mol<sup>-1</sup>

6-Fluoro-1*H*-indazole-3-carbaldehyde (**188**) (300 mg, 1.83 mmol, 1.0 eq.) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (380 mg, 2.75 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in *N,N*-dimethylformamide (1.5 mL). The media was brought to 0 °C and a solution of ((2-bromoethoxy)methyl)benzene (348 µL, 2.20 mmol, 1.2 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (1.5 mL) was added dropwise to the reaction mixture which was left under stirring at room temperature for 16 h. Then water was added to the media and an extraction was carried out three times with EtOAc. Then the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (8:2 PE:EtOAc) to give the desired alkylated compound (319 mg, 58%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 10.18 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 8.25 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>4</sub>,F) = 5.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.28–7.18 (m, 3H, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub> & H<sub>17</sub>), 7.16–7.06 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>18</sub>), 4.60 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.2 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 4.46 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 3.95 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.2 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 186.8 (CH, C<sub>1</sub>), 162.6 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 249.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>), 143.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 142.4 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 12.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 137.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 128.6 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 128.0 (CH, C<sub>16</sub>), 127.7 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 123.7 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 10.6 Hz, CH, C<sub>4</sub>), 118.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 114.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 25.7 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 96.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 26.9 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 73.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 68.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

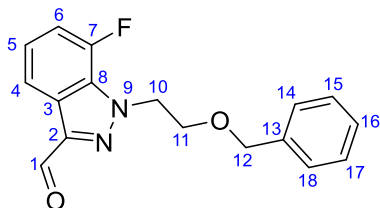
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -112.22 (1 x F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3074, 2862, 1673, 1627, 1587, 1505, 1469, 1323, 1126, 1068, 909, 859, 737, 696

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 299.1190, found : 299.1190

**Rf:** 0.63 (8:2 PE:EtOAc)

**Mp:** 99-101 °C

**1-(2-(benzyloxy)ethyl)-7-fluoro-1*H*-indazole-3-carbaldehyde****(193)****Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>****Molecular Weight: 298.32 g.mol<sup>-1</sup>**

7-Fluoro-1*H*-indazole-3-carbaldehyde (**189**) (450 mg, 2.74 mmol, 1.0 eq.) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (568 mg, 4.11 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in *N,N*-dimethylformamide (2.0 mL). The media was brought to 0 °C and a solution of ((2-bromoethoxy)methyl)benzene (520 µL, 3.29 mmol, 1.2 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (2.0 mL) was added dropwise to the reaction mixture which was left under stirring at room temperature for 16 h. Then water was added to the media and an extraction was carried out three times with EtOAc. Then the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (95:5 PE:EtOAc) to give the desired alkylated compound (700 mg, 86%) as a purple oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 10.22 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 8.08 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.30–7.18 (m, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub> & H<sub>17</sub>), 7.17–7.06 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>18</sub>), 4.83 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.5 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 4.48 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 3.97 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.5 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 186.8 (CH, C<sub>1</sub>), 148.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 249.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 143.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 137.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 130.7 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 21.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 128.5 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 127.9 (CH, C<sub>16</sub>), 127.6 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 125.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>3</sub>,F) = 3.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 124.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 5.6 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 118.2 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 4.7 Hz, CH, C<sub>4</sub>), 112.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 17.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 73.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 68.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 52.5 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>10</sub>,F) = 4.3 Hz, CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

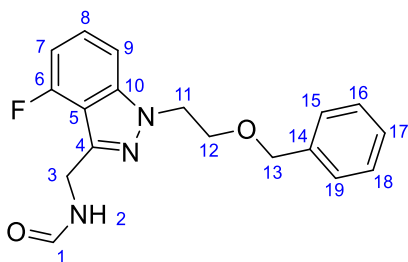
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -132.23 (1 x F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3035, 2865, 2364, 1682, 1584, 1514, 1472, 1375, 1311, 1244, 1190, 1102, 1032, 781, 734, 697

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 299.1190, found : 299.1193

**Rf:** 0.70 (8:2 PE:EtOAc)

***N*-((1-(2-(Benzyloxy)ethyl)-4-fluoro-1*H*-indazol-3-yl)methyl)formamide**  
**(194)**



**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 327.36 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 1-(2-(benzyloxy)ethyl)-4-fluoro-1*H*-indazole-3-carbaldehyde (**190**) (100 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq.) in formamide (680 µL, 17.0 mmol, 50 eq.) was added formic acid (64 µL, 1.70 mmol, 5.0 eq.). The mixture was placed under an argon atmosphere and then stirred at 180 °C for 3 min under microwave radiations. Once cooled, water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired product (100 mg, 30%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.34 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.40–7.27 (m, 5H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub> & H<sub>18</sub>), 7.16 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>16</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>18</sub>) = 6.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>19</sub>) = 2.8 Hz, 2H, H<sub>15</sub> & H<sub>19</sub>), 6.82 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,F) = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.36 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 4.96 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,NH<sub>2</sub>) = 5.2 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 4.55 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = 5.5 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 4.48 (s, 2H, H<sub>13</sub>), 3.94 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.4 Hz, 2H, H<sub>12</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 160.9 (CH, C<sub>1</sub>), 156.3 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 251.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>), 144.4 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>10</sub>,F) = 9.2 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 139.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 4.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 137.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>14</sub>), 128.4 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>18</sub>), 127.8 (CH, C<sub>17</sub>), 127.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 7.8 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 127.6 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>19</sub>), 112.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 22.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 106.2 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 4.3 Hz, CH, C<sub>9</sub>), 105.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 18.6 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 73.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 68.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 49.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>)

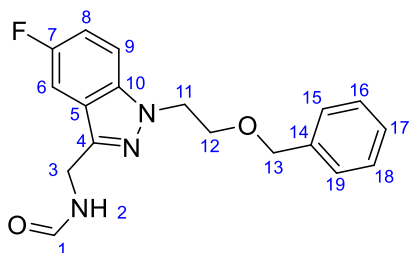
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -119.19 (1 x F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3265, 2877, 2364, 1646, 1631, 1575, 1530, 1385, 1243, 1214, 1089, 780, 747, 732, 696, 681

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 328.1456, found : 328.1460

**Rf:** 0.26 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 132-134 °C

***N*-((1-(2-(Benzyloxy)ethyl)-5-fluoro-1*H*-indazol-3-yl)methyl)formamide****(195)**

**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 327.36 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 1-(2-(benzyloxy)ethyl)-5-fluoro-1*H*-indazole-3-carbaldehyde (**191**) (150 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) in formamide (1.0 mL, 25.0 mmol, 50 eq.) was added formic acid (94  $\mu$ L, 2.50 mmol, 5.0 eq.). The mixture was placed under an argon atmosphere and then stirred at 180 °C for 3 min under microwave radiations. Once cooled, water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired product (65 mg, 40%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**  $\delta$  8.15 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.55 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>8</sub>) = 9.2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>9</sub>,F) = 4.1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.45 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.24–7.10 (m, 4H, H<sub>8</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub> & H<sub>18</sub>), 7.09–7.00 (m, 2H, H<sub>15</sub> & H<sub>19</sub>), 4.71 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 4.55 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = 5.2 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 4.39 (s, 2H, H<sub>13</sub>), 3.86 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.2 Hz, 2H, H<sub>12</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**  $\delta$  163.6 (CH, C<sub>1</sub>), 159.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 237.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 142.8 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 5.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 140.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 139.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>14</sub>), 129.2 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>18</sub>), 128.6 (3 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub> & C<sub>19</sub>), 123.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.1 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 117.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.0 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 112.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 9.6 Hz, CH, C<sub>9</sub>), 105.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 73.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 69.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 50.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)**  $\delta$  -124.95 (1 x F)

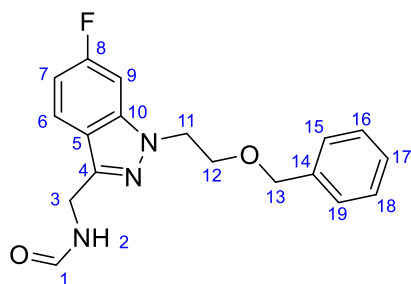
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3271, 3059, 3025, 2892, 2862, 2449, 1646, 1508, 1381, 1217, 1090, 1059, 908, 800, 746, 695

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 328.1444, found : 328.1450

**Rf:** 0.23 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 98-100 °C

***N*-((1-(2-(benzyloxy)ethyl)-6-fluoro-1*H*-indazol-3-yl)methyl)formamide**  
**(196)**



**Chemical Formula:**  $C_{18}H_{18}FN_3O_2$

**Molecular Weight:**  $327.36 \text{ g.mol}^{-1}$

To a solution of 1-(2-(benzyloxy)ethyl)-6-fluoro-1*H*-indazole-3-carbaldehyde (**192**) (250 mg, 0.84 mmol, 1.0 eq.) in formamide (1.7 mL, 42.0 mmol, 50 eq.) was added formic acid (158  $\mu\text{L}$ , 4.20 mmol, 5.0 eq.). The mixture was placed under an argon atmosphere and then stirred at 180 °C for 3 min under microwave radiations. Once cooled, water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (98:2  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH) to give the desired product (148 mg, 54%) as a yellowish solid.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$**  8.15 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 7.79 (dd,  $^3\text{J}(\text{H}_6, \text{H}_7) = 8.9 \text{ Hz}$ ,  $^4\text{J}(\text{H}_6, \text{F}) = 5.1 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_6$ ), 7.27 (dd,  $^3\text{J}(\text{H}_9, \text{F}) = 9.7 \text{ Hz}$ ,  $^4\text{J}(\text{H}_9, \text{H}_7) = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_9$ ), 7.23–7.17 (m, 3H,  $\text{H}_{16}$ ,  $\text{H}_{17}$  &  $\text{H}_{18}$ ), 7.06 (dd,  $^3\text{J}(\text{H}_{15}, \text{H}_{16}) = ^3\text{J}(\text{H}_{19}, \text{H}_{18}) = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $^4\text{J}(\text{H}_{15}, \text{H}_{19}) = 2.9 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_{15}$  &  $\text{H}_{19}$ ), 6.94 (td,  $^3\text{J}(\text{H}_7, \text{H}_6) = ^3\text{J}(\text{H}_7, \text{F}) = 9.1 \text{ Hz}$ ,  $^4\text{J}(\text{H}_7, \text{H}_9) = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 4.72 (s, 2H,  $\text{H}_3$ ), 4.51 (t,  $^3\text{J}(\text{H}_{11}, \text{H}_{12}) = 5.2 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_{11}$ ), 4.41 (s, 2H,  $\text{H}_{13}$ ), 3.86 (t,  $^3\text{J}(\text{H}_{12}, \text{H}_{11}) = 5.2 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_{12}$ )

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$**  163.9 (d,  $^1\text{J}(\text{C}_8, \text{F}) = 244.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_8$ ), 163.6 (CH,  $\text{C}_1$ ), 143.5 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_4$ ), 143.3 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_{10}$ ), 139.3 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_{14}$ ), 129.2 (2 x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $\text{C}_{16}$  &  $\text{C}_{18}$ ), 128.6 (3 x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $\text{C}_{15}$ ,  $\text{C}_{17}$  &  $\text{C}_{19}$ ), 123.1 (d,  $^3\text{J}(\text{C}_6, \text{F}) = 11.0 \text{ Hz}$ , CH,  $\text{C}_6$ ), 120.1 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_5$ ), 111.4 (d,  $^2\text{J}(\text{C}_7, \text{F}) = 26.5 \text{ Hz}$ , CH,  $\text{C}_7$ ), 96.8 (d,  $^2\text{J}(\text{C}_9, \text{F}) = 27.1 \text{ Hz}$ , CH,  $\text{C}_9$ ), 74.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{13}$ ), 69.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 50.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 35.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ )

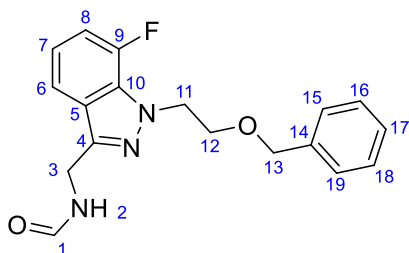
**$^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$**  -116.30 (1 x F)

**IR (ATR diamond,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ :** 3283, 3068, 2865, 1650, 1624, 1548, 1511, 1390, 1314, 1235, 1208, 1132, 1117, 1101, 1099, 1062, 908, 832, 820, 730, 695, 628

**HRMS (EI-MS):**  $m/z$  calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_2$ : 328.1456, found : 328.1559

**Rf:** 0.30 (98:2  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH)

**Mp:** 103-105 °C

***N*-((1-(2-(benzyloxy)ethyl)-7-fluoro-1*H*-indazol-3-yl)methyl)formamide****(197)**

**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 327.36 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 1-(2-(benzyloxy)ethyl)-7-fluoro-1*H*-indazole-3-carbaldehyde (**193**) (100 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq.) in formamide (680  $\mu$ L, 17.0 mmol, 50 eq.) was added formic acid (64  $\mu$ L, 1.70 mmol, 5.0 eq.). The mixture was placed under an argon atmosphere and then stirred at 180 °C for 3 min under microwave radiations. Once cooled, water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired product (56 mg, 51%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.26 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.54–7.47 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 7.23 (m, 3H, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub> & H<sub>18</sub>), 7.11 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>16</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>19</sub>,H<sub>18</sub>) = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>19</sub>) = 2.7 Hz, 2H, H<sub>15</sub> & H<sub>19</sub>), 7.08–7.01 (m, 2H, H<sub>7</sub> & H<sub>8</sub>), 6.20 (bs, 1H, NH<sub>2</sub>), 4.81 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>2</sub>) = 5.2 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 4.69 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>12</sub>) = 5.6 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 4.46 (s, 2H, H<sub>13</sub>), 3.88 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.7, 2H, H<sub>12</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  161.0 (CH, C<sub>1</sub>), 148.5 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 247.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 141.9 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 1.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 138.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>14</sub>), 130.8 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>10</sub>,F) = 12.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 128.4 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>16</sub> & C<sub>18</sub>), 127.7 (CH, C<sub>17</sub>), 127.5 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>19</sub>), 125.9 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 4.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 121.3 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 5.6 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 116.3 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 4.4 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 111.7 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 17.4 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 73.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 68.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 51.1 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>11</sub>,F) = 4.1 Hz, CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>)

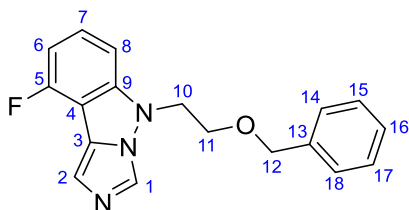
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -133.27 (1 x F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3262, 3074, 2862, 2361, 1652, 1584, 1557, 1514, 1382, 1348, 1238, 1187, 1099, 1077, 786, 736, 694

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 328.1456, found : 328.1461

**Rf:** 0.36 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 115-117 °C

**5-(2-(Benzyloxy)ethyl)-9-fluoro-5*H*-imidazo[1,5-*b*]indazole****(198)****Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O****Molecular Weight: 309.34 g.mol<sup>-1</sup>**

A solution of *N*-((1-(2-(benzyloxy)ethyl)-4-fluoro-1*H*-indazol-3-yl)methyl)formamide (**194**) (80 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.) in a 75:25 toluene:POCl<sub>3</sub> (1.2 mL) mixture was left under stirring at 110 °C for 2 h. Then the mixture was quenched dropwise on an ice-cold water solution and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired cyclised compound (58 mg, 78%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.93 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.33 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.33–7.24 (m, 4H, H<sub>6</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub> & H<sub>17</sub>), 7.18–7.13 (m, 2H, H<sub>14</sub> & H<sub>18</sub>), 6.94 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.6 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.91 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.48 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 4.20 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.1 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.82 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.1 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 156.0 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 250.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 150.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 8.2 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 137.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 128.6 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 128.0 (CH, C<sub>16</sub>), 127.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 7.8 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 127.7 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 126.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 121.1 (CH, C<sub>1</sub>), 115.7 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 1.6 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 108.6 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 18.7 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 106.1 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 3.6 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 105.9 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 22.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 73.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 53.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

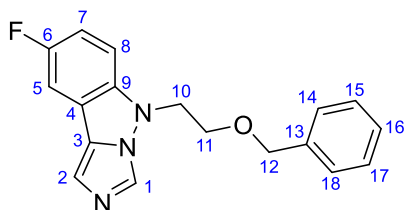
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -117.20 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3180, 3083, 2862, 2355, 1648, 1590, 1566, 1495, 1439, 1351, 1241, 1137, 1123, 1086, 929, 769, 743, 727, 695, 637

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O: 310.1350, found: 310.1352

**Rf:** 0.26 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 67–69 °C

**5-(2-(Benzyloxy)ethyl)-8-fluoro-5H-imidazo[1,5-b]indazole****(199)**

**Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O**  
**Molecular Weight: 309.34 g.mol<sup>-1</sup>**

A solution of *N*-((1-(2-(benzyloxy)ethyl)-5-fluoro-1*H*-indazol-3-yl)methyl)formamide (**195**) (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) in a 75:25 toluene:POCl<sub>3</sub> (1.0 mL) mixture was left under stirring at 110 °C for 2 h. Then the mixture was quenched dropwise on an ice-cold water solution and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired cyclised compound (37 mg, 80%) as a green paste.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8.07 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.54 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>7</sub>) = 2.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.42 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 4.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.30–7.19 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub> & H<sub>17</sub>), 7.16–7.10 (m, 3H, H<sub>7</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>18</sub>), 4.45 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 4.39 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.1 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.83 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.0 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  159.6 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 236.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>), 145.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 139.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 130.2 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>3</sub>,F) = 4.9 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 129.0 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 128.3 (CH, C<sub>16</sub>), 128.2 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 122.8 (CH, C<sub>1</sub>), 118.7 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 11.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 115.2 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 5.2 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 114.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 25.2 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 113.2 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 9.1 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 107.0 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 26.2 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 73.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 68.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 53.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

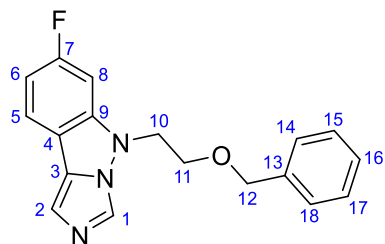
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  -123.03 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 2928, 2862, 1684, 1636, 1599, 1487, 1269, 1153, 1102, 856, 807, 741, 695

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O: 310.1350, found: 310.1353

**Rf:** 0.20 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**5-(2-(Benzyloxy)ethyl)-7-fluoro-5H-imidazo[1,5-b]indazole**  
(200)



**Chemical Formula:**  $C_{18}H_{16}FN_3O$   
**Molecular Weight:** 309.34 g.mol<sup>-1</sup>

A solution of *N*-((1-(2-(benzyloxy)ethyl)-6-fluoro-1*H*-indazol-3-yl)methyl)formamide (**196**) (120 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq.) in a 75:25 toluene:POCl<sub>3</sub> (1.8 mL) mixture was left under stirring at 110 °C for 2 h. Then the mixture was quenched dropwise on an ice-cold water solution and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired cyclised compound (77 mg, 68%) as a brown solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8.03 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.75 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.29–7.21 (m, 4H, H<sub>8</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub> & H<sub>17</sub>), 7.15 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.13–7.08 (m, 2H, H<sub>14</sub> & H<sub>18</sub>), 6.96 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.46 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.2 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 4.45 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 3.86 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.0 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  162.7 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 238.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 150.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 139.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 130.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 129.0 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 128.3 (CH, C<sub>16</sub>), 128.1 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 122.0 (CH, C<sub>1</sub>), 121.8 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.1 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 114.0 (CH, C<sub>2</sub>), 113.9 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 1.8 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 109.8 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.2 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 99.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.4 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 73.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 67.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 52.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

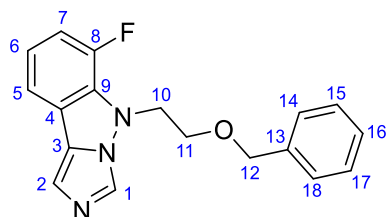
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  -116.06 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3086, 2862, 1681, 1630, 1590, 1566, 1472, 1445, 1354, 1266, 1162, 1111, 1087, 1053, 1020, 980, 956, 830, 777, 740, 695, 636

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O: 310.1350, found: 310.1353

**Rf:** 0.42 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 84–86 °C

**5-(2-(Benzyloxy)ethyl)-6-fluoro-5H-imidazo[1,5-*b*]indazole****(201)****Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O****Molecular Weight: 309.34 g.mol<sup>-1</sup>**

A solution of *N*-((1-(2-(benzyloxy)ethyl)-7-fluoro-1*H*-indazol-3-yl)methyl)formamide (**197**) (150 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.) in a 75:25 toluene:POCl<sub>3</sub> (2.3 mL) mixture was left under stirring at 110 °C for 2 h. Then the mixture was quenched dropwise on an ice-cold water solution and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired cyclised compound (111 mg, 78%) as an orange solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 8.01 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.45 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.30–7.23 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub> & H<sub>17</sub>), 7.15 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 4.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.09–7.02 (m, 3H, H<sub>7</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>18</sub>), 4.40 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 4.30 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 5.0 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.76 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 5.0 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 148.8 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 245.2 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 137.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 135.8 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 10.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 128.5 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>15</sub> & C<sub>17</sub>), 127.9 (CH, C<sub>16</sub>), 127.6 (2 x CH<sub>Ar</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>18</sub>), 124.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 6.6 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 121.9 (CH, C<sub>1</sub>), 120.5 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 4.0 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 116.2 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 3.7 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 114.3 (CH, C<sub>2</sub>), 113.5 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 18.0 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 73.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 54.0 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>10</sub>,F) = 4.6 Hz, CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

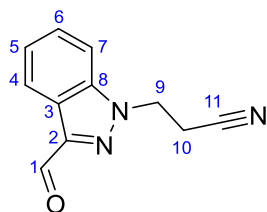
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -131.49 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3120, 2868, 2364, 1590, 1499, 1238, 1135, 1117, 1096, 956, 865, 786, 735, 695, 639

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O: 310.1350, found: 310.1351

**Rf:** 0.72 (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 121-123 °C

**3-(3-Formyl-1*H*-indazol-1-yl)propanenitrile****(206)**

**Chemical Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 199.21 g.mol<sup>-1</sup>

1*H*-indazole-3-carbaldehyde (200 mg, 1.37 mmol, 1.0 eq.) was placed in *N,N*-dimethylformamide (1.0 mL) with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (285 mg, 2.06 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was brought to 0 °C and a solution of 3-bromopropanenitrile (136 µL, 1.64 mmol, 1.2 eq.) in *N,N*-dimethylformamide (1.0 mL) was added dropwise. The mixture temperature was then brought to room temperature and the media was left under stirring for 16 h. Then water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (7:3 PE:EtOAc) to give the desired alkylated product (192 mg, 70%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)** δ 10.23 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 8.32 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.55-7.51 (m, 2H, H<sub>6</sub> & H<sub>7</sub>), 7.39 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub>) = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 4.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>7</sub>) = 3.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.75 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>10</sub>) = 6.8 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.11 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>9</sub>) = 6.8 Hz, 2H, H<sub>10</sub>)

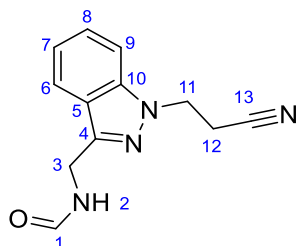
**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)** δ 186.8 (CH, C<sub>1</sub>), 144.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>), 141.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 128.3 (CH, C<sub>6</sub>), 124.7 (CH, C<sub>5</sub>), 122.7 (CH, C<sub>4</sub>), 122.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 116.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>11</sub>), 109.0 (CH, C<sub>7</sub>), 45.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 18.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3074, 2264, 1669, 1478, 1463, 1420, 1351, 1223, 1156, 1141, 1041, 792, 768, 747

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O: 200.0818, found: 200.0820

**R<sub>f</sub>:** 0.70 (4:6 PE:EtOAc)

**Mp:** 153-155 °C

***N*-((1-(2-Cyanoethyl)-1*H*-indazol-3-yl)methyl)formamide****(207)**

**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O  
**Molecular Weight:** 228.26 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 3-(3-formyl-1*H*-indazol-1-yl)propanenitrile (**206**) (200 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) in formamide (2.0 mL, 50.0 mmol, 50 eq.) was added formic acid (188 µL, 5.00 mmol, 5.0 eq.). The mixture was placed under an argon atmosphere and then stirred at 180 °C for 5 min under microwave radiations. Once cooled, water was added and an extraction was carried out three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was then purified through silica gel chromatography (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired product (205 mg, 90%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8.61 (bs, 1H, NH<sub>2</sub>), 8.12 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>1</sub>,H<sub>2</sub>) = 1.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.79 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.73 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>9</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.5 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.42 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>9</sub>) = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>6</sub>) = 1.0 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.16 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>9</sub>) = 1.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.71–4.60 (m, 4H, H<sub>3</sub> & H<sub>11</sub>), 3.09 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>11</sub>) = 6.4 Hz, 2H, H<sub>12</sub>)

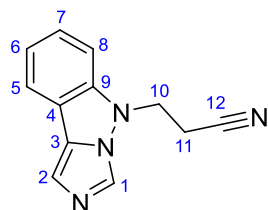
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 161.0 (CH, C<sub>1</sub>), 142.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 140.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 126.6 (CH, C<sub>8</sub>), 121.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 120.5 (CH, C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 120.5 (CH, C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 118.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 109.8 (CH, C<sub>9</sub>), 43.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3271, 3056, 1660, 1548, 1505, 1384, 1326, 1247, 1044, 792, 744

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O: 229.1084, found: 229.1087

**Rf:** 0.23 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 145-147 °C

**3-(5H-imidazo[1,5-b]indazol-5-yl)propanenitrile****(208)**

**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>  
**Molecular Weight:** 210.24 g.mol<sup>-1</sup>

A solution of *N*-((1-(2-cyanoethyl)-1*H*-indazol-3-yl)methyl)formamide (**207**) (200 mg, 0.88 mmol, 1.0 eq.) in a 75:25 toluene:POCl<sub>3</sub> (4.5 mL) mixture was left under stirring at 110 °C for 3 h. Then the mixture was quenched dropwise on an ice-cold water solution and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Then a purification through flash silica gel chromatography was carried out (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired cyclised compound (133 mg, 72%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8.29 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.76 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.55 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 8.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.40 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>6</sub>) = 7.3 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>5</sub>) = 1.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.28–7.19 (m, 2H, H<sub>2</sub> & H<sub>6</sub>), 4.53 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub>) = 6.7 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 2.80 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>,H<sub>10</sub>) = 6.7 Hz, 2H, H<sub>11</sub>)

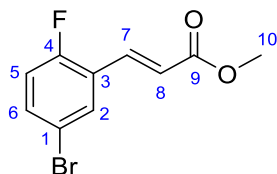
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  146.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 129.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 126.7 (CH, C<sub>7</sub>), 122.7 (CH, C<sub>6</sub>), 121.9 (CH, C<sub>1</sub>), 120.0 (CH, C<sub>5</sub>), 118.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 116.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 113.8 (CH, C<sub>2</sub>), 111.5 (CH, C<sub>8</sub>), 46.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 14.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3120, 2962, 2928, 2249, 1460, 1478, 1396, 1299, 1099, 1047, 923, 768, 747, 637

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>: 211.0978, found: 211.0980

**Rf:** 0.22 (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 153-155 °C

**Methyl (*E*)-3-(5-bromo-2-fluorophenyl)acrylate****(209)**

**Chemical Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrFO<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 259.07 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of 5-bromo-2-fluorobenzaldehyde (292  $\mu$ L, 2.46 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous acetonitrile (10 mL) was added methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (1.48 g, 4.43 mmol, 1.8 eq.). The reaction mixture was placed under an argon atmosphere and left under stirring at 95 °C for 16 h. Then the reaction mixture was cooled to room temperature and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified through flash silica gel chromatography (95:5 PE:EtOAc) to give the desired alkene (553 mg, 87%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  7.73 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>,H<sub>8</sub>) = 16.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.65 (dd, <sup>4</sup>J(H<sub>2</sub>,F) = 6.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.45 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 4.5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>2</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.00 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 9.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.52 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,H<sub>7</sub>) = 16.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 3.82 (s, 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  166.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 160.4 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>4</sub>,F) = 254.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 136.0 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 2.9 Hz, CH, C<sub>7</sub>), 134.4 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 8.8 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 131.7 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.0 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 124.6 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>3</sub>,F) = 13.2 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 121.9 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 6.4 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 118.1 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 23.8 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 117.2 (d, <sup>4</sup>J(C<sub>1</sub>,F) = 3.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>1</sub>), 52.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -116.59 (1  $\times$  F)

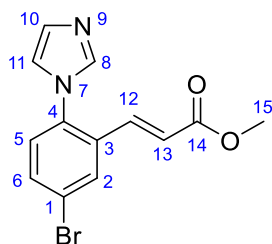
**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3098, 2962, 1712, 1475, 1432, 1275, 1229, 1178, 1108, 1032, 983, 810

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrFO<sub>2</sub>: 258.9764, found: 258.9764

**Rf:** 0.54 (95:5 EP:EtOAc)

**Mp:** 83-85 °C

**Methyl (*E*)-3-(5-bromo-2-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)acrylate**  
**(210)**



**Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Molecular Weight:** 307.15 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of methyl (*E*)-3-(5-bromo-2-fluorophenyl)acrylate (**209**) (200 mg, 0.77 mmol, 1.0 eq.) in DMF (26 mL) was added 1*H*-imidazole (105 mg, 1.54 mmol, 2.0 eq.) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (160 mg, 1.16 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was placed under an argon atmosphere and left under stirring at 100 °C for 16 h. Then the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with Et<sub>2</sub>O and water, and extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified through flash silica gel chromatography (4:6 PE:EtOAc) to give the desired product (82 mg, 35%) as a beige solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.84 (d, <sup>4</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>6</sub>) = 2.1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.64–7.57 (m, 2H, H<sub>6</sub> & H<sub>imidazole</sub>), 7.34 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>12</sub>,H<sub>13</sub>) = 16.0 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7.24 (s, 1H, H<sub>imidazole</sub>), 7.20 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.06 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 1.7 Hz, 1H, H<sub>imidazole</sub>), 6.37 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>13</sub>,H<sub>12</sub>) = 16.0 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 3.76 (s, 3H, H<sub>15</sub>)

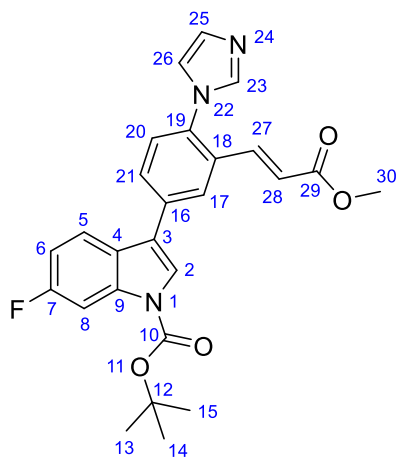
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 166.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>14</sub>), 137.9 (CH, C<sub>imidazole</sub>), 137.4 (CH, C<sub>12</sub>), 135.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 133.9 (CH, C<sub>6</sub>), 132.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 130.8 (CH, C<sub>2</sub>), 130.6 (CH, C<sub>imidazole</sub>), 128.5 (CH, C<sub>5</sub>), 123.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>1</sub>), 122.9 (CH, C<sub>13</sub>), 121.2 (CH, C<sub>imidazole</sub>), 52.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3101, 2950, 1733, 1493, 1238, 1190, 1029, 823, 735, 662

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 307.0077, found: 307.0075

**Rf:** 0.20 (4:6 EP:EtOAc)

**Mp:** 132-134 °C

***Tert*-butyl (*E*)-3-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)-3-(3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate****(211)****Chemical Formula: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>****Molecular Weight: 461.49 g.mol<sup>-1</sup>**

The reaction was carried out as described in the **General Procedure A** using methyl (*E*)-3-(5-bromo-2-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)acrylate (**210**) (70 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butyl 6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**20**) (134 mg, 0.37 mmol, 1.6 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (9 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq.), SPhos (9 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (178 mg, 0.81 mmol, 3.5 eq.) in a dioxane:water mixture (85:15, 2.8 mL) under an argon atmosphere for 6 h. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (6:4 PE:EtOAc) to give the desired product (72 mg, 68%) as a brown oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.97 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 10.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.93 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 7.76 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.75–7.65 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>21</sub> & H<sub>23</sub>), 7.50 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>27</sub>,H<sub>28</sub>) = 16.0 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 7.42 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>20</sub>,H<sub>21</sub>) = 8.1 Hz, 1H, H<sub>20</sub>), 7.29 (s, 1H, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 7.15 (s, 1H, H<sub>25</sub> or H<sub>26</sub>), 7.09 (tt, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.43 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>28</sub>,H<sub>27</sub>) = 16.0 Hz, 1H, H<sub>28</sub>), 3.78 (s, 3H, H<sub>30</sub>), 1.72 (s, 9H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub> & H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)** δ 166.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>29</sub>), 161.4 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 241.7 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 149.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 138.8 (CH, C<sub>27</sub>), 137.9 (CH, C<sub>23</sub>), 136.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 135.6 (C<sub>q</sub>, C<sub>19</sub>), 134.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>16</sub>), 131.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>18</sub>), 130.4 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 130.3 (CH, C<sub>21</sub>), 127.6 (CH, C<sub>20</sub>), 127.1 (CH, C<sub>17</sub>), 124.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 123.8 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.3 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 122.1 (CH, C<sub>28</sub>), 121.4 (CH, C<sub>25</sub> or C<sub>26</sub>), 120.3 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 120.3 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.0 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 111.8 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.3 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 103.2 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 28.7 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 85.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 52.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>30</sub>), 28.3 (3 × CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub> & C<sub>15</sub>)

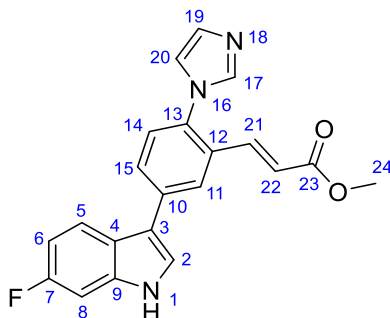
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)** δ -116.17 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 3123, 2986, 1724, 1642, 1578, 1511, 1481, 1445, 1376, 1276, 1155, 1108, 1056

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 462.1824, found: 462.1822

**Rf:** 0.16 (6:4 PE:EtOAc)

**Methyl (*E*)-3-(5-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)acrylate  
(212)**



**Chemical Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 361.38 g.mol<sup>-1</sup>

The reaction was carried out as described in the **General Procedure B** using *tert*-butyl (*E*)-3-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)-3-(3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)-6-fluoro-1*H*-indole-1-carboxylate (**211**) (65 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.) and Bu<sub>4</sub>NF (1.4 mL, 1.40 mmol, 10.0 eq.) in THF (1.0 mL) under an argon atmosphere. The crude mixture was purified through flash silica gel chromatography (4:6 PE:EtOAc) to give a 85:15 mixture of the *E*:*Z* desired product (21 mg, 42%) as a green paste.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  8.78 (s, 1H, NH<sub>1</sub>), 7.96 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 7.81 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.75 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>11</sub>) = 2.1 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 7.68 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 7.51 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>22</sub>) = 16.0 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 7.44 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.39 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>,H<sub>15</sub>) = 8.3 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 7.28 (s, 1H, H<sub>19</sub> or H<sub>20</sub>), 7.16 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>,F) = 9.5 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.15 (s, 1H, H<sub>19</sub> or H<sub>20</sub>), 7.01 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>8</sub>) = 2.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.43 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>22</sub>,H<sub>21</sub>) = 16.0, 1H, H<sub>22</sub>), 3.78 (s, 3H, H<sub>24</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  166.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>23</sub>), 160.4 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 239.5 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 139.2 (CH, C<sub>21</sub>), 138.2 (CH, C<sub>17</sub>), 136.9 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 136.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 134.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 131.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 130.2 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>20</sub>), 129.7 (CH, C<sub>15</sub>), 127.5 (CH, C<sub>14</sub>), 126.4 (CH, C<sub>11</sub>), 122.9 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.2 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 122.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 121.7 (CH, C<sub>22</sub>), 121.5 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>20</sub>), 120.3 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 9.9 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 116.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 109.8 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.5 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 98.2 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 26.0 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 52.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>24</sub>)

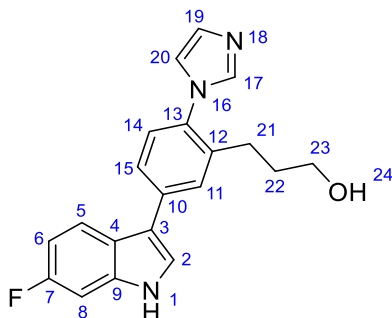
**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Chloroform-*d*)**  $\delta$  -119.80 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)**  $\nu$ : 3205, 3156, 3110, 1718, 1642, 1545, 1502, 1290, 1247, 1196, 1062, 804

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 362.1299, found: 362.1294

**Rf:** 0.17 (4:6 PE:EtOAc)

**3-(5-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)propan-1-ol**  
**(213)**



**Chemical Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O  
**Molecular Weight:** 335.38 g.mol<sup>-1</sup>

To a solution of methyl (*E*)-3-(5-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)acrylate (**212**) (21 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq.) in PEG400 (250 mL) was added batchwise NaBH<sub>4</sub> (7 mg, 0.17 mmol, 3.0 eq.) and the reaction mixture was left under stirring at 65 °C for 16 h. Then the media was cooled to room temperature and HCl (10%) was added dropwise. It was then left under stirring for 30 min, diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and an extraction was carried out three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified through flash silica gel chromatography (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) to give the desired product (7 mg, 37%) as white needles.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 7.83 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>) = 9.4 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>,F) = 5.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.72 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 7.63 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>,H<sub>14</sub>) = 8.1 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 7.55 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.35–7.28 (m, 2H, H<sub>14</sub> & H<sub>19</sub> or H<sub>20</sub>), 7.15 (m, 2H, H<sub>8</sub> & H<sub>19</sub> or H<sub>20</sub>), 6.92 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>,F) = 9.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.50 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>23</sub>,H<sub>22</sub>) = 6.5 Hz, 2H, H<sub>23</sub>), 2.62 (t, <sup>3</sup>J(H<sub>21</sub>,H<sub>22</sub>) = 8.0 Hz, 2H, H<sub>21</sub>), 1.72 (p, <sup>3</sup>J(H<sub>22</sub>,H<sub>21</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>22</sub>,H<sub>23</sub>) = 6.9 Hz, 2H, H<sub>22</sub>). Exchange of H<sub>17</sub> with Deuterium in methanol-*d*<sub>4</sub>.

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ 161.2 (d, <sup>1</sup>J(C<sub>7</sub>,F) = 236.2 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>), 139.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>12</sub>), 138.7 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>9</sub>,F) = 12.4 Hz, C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 138.7 (C<sub>q</sub>, C<sub>10</sub>), 134.9 (C<sub>q</sub>, C<sub>13</sub>), 129.7 (CH, C<sub>11</sub>), 129.2 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>20</sub>), 128.6 (CH, C<sub>14</sub>), 126.5 (CH, C<sub>15</sub>), 124.7 (d, <sup>5</sup>J(C<sub>2</sub>,F) = 3.3 Hz, CH, C<sub>2</sub>), 123.5 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 122.9 (CH, C<sub>19</sub> or C<sub>20</sub>), 121.1 (d, <sup>3</sup>J(C<sub>5</sub>,F) = 10.2 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 117.2 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>), 109.4 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>6</sub>,F) = 24.6 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 98.7 (d, <sup>2</sup>J(C<sub>8</sub>,F) = 25.8 Hz, CH, C<sub>8</sub>), 62.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>23</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>22</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>21</sub>).

C<sub>17</sub> emits no signal due to its carbene-like behaviour in methanol-*d*<sub>4</sub>.

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)** δ -123.76 (1 × F)

**IR (ATR diamond, cm<sup>-1</sup>)** ν: 2916, 1551, 1460, 1341, 1247, 1153, 1102, 1062, 844, 801, 747

**HRMS (EI-MS):** *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>O: 336.1507, found: 336.1507

**Rf:** 0.19 (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)

**Mp:** 203-205 °C

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. World Health Organization. Global Status Report on the Public Health Response to Dementia; **2021**.
2. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport Mondial sur le Vieillissement et la Santé. **2016**.
3. Kim, E.; Howes, O.; Kapur, S. *Dialogues Clin. Neurosci.* **2013**, *15* (3), 315–328.
4. Galea, I.; Bechmann, I.; Perry, V. H. *Trends Immunol.* **2007**, *28* (1), 12–18.
5. Murphy, J. B.; Sturm, E. *J. Exp. Med.* **1923**, *38* (2), 183–197.
6. Ehrlich, P. *Sauerstoff-Bedürfniss Des Organismus*; Hirschwald, Ed.; Berlin, **1885**.
7. Ekdahl, C. T.; Claassen, J.-H.; Bonde, S.; Kokaia, Z.; Lindvall, O. *P.N.A.S.* **2003**, *100* (23), 13632–13637.
8. Jacobs, A. H.; Tavitian, B. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2012**, *32* (7), 1393–1415.
9. Werry, E. L.; Bright, F. M.; Piguet, O.; Ittner, L. M.; Halliday, G. M.; Hodges, J. R.; Kiernan, M. C.; Loy, C. T.; Kril, J. J.; Kassiou, M. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20* (13), 3161–3181.
10. Heneka, M. T.; Carson, M. J.; Khoury, J. El; Landreth, G. E.; Brosseron, F.; Feinstein, D. L.; Jacobs, A. H.; Wyss-Coray, T.; Vitorica, J.; Ransohoff, R. M.; Herrup, K.; Frautschy, S. A.; Finsen, B.; Brown, G. C.; Verkhatsky, A.; Yamanaka, K.; Koistinaho, J.; Latz, E.; Halle, A.; Petzold, G. C.; Town, T.; Morgan, D.; Shinohara, M. L.; Perry, V. H.; Holmes, C.; Bazan, N. G.; Brooks, D. J.; Hunot, S.; Joseph, B.; Deigendesch, N.; Garaschuk, O.; Boddeke, E.; Dinarello, C. A.; Breitner, J. C.; Cole, G. M.; Golenbock, D. T.; Kummer, M. P. *Lancet Neurol.* **2015**, *14* (4), 388–405.
11. Wang, Q.; Liu, Y.; Zhou, J. *Transl. Neurodegener.* **2015**, *4* (19), 1–9.
12. Liu, J.; Wang, F. *Front. Immunol.* **2017**, *8* (1005), 1–12.
13. Augusto-Oliveira, M.; Arrifano, G. P.; Lopes-Araújo, A.; Santos-Sacramento, L.; Takeda, P. Y.; Anthony, D. C.; Malva, J. O.; Crespo-Lopez, M. E. *Cells* **2019**, *8* (10).
14. Liu, H.; Leak, R. K.; Hu, X. *Stroke Vasc. Neurol.* **2016**, *1*, 12.
15. Benarroch, E. E. *Neurology* **2013**, *81* (12), 1079–1088.
16. Graeber, M. B. *Science (1979)* **2010**, *330*, 783–788.
17. Czeh, M.; Gressens, P.; Kaundl, A. M. *Dev. Neurosci.* **2011**, *33* (3–4), 199–209.
18. Tang, Y.; Le, W. *Mol. Neurobiol.* **2016**, *53* (2), 1181–1194.
19. Song, G. J.; Suk, K. *Front. Aging neurosci.* **2017**, *9*, 139.
20. Beaino, W.; Janssen, B.; Vugts, D. J.; de Vries, H. E.; Windhorst, A. D. *Clin. Exp. Immunol.* **2021**, *206* (3), 282–300.
21. a) Duan, Z.; Zhang, S.; Liang, H.; Xing, Z.; Guo, L.; Shi, L.; Du, L.; Kuang, C.; Takikawa, O.; Yang, Q. *Signal Transduction Targeted Ther.* **2020**, *5* (1). b) Chen, Y.; Stankovic, R.; Cullen, K. M.; Meininger, V.; Garner, B.; Coggan, S.; Grant, R.; Brew, B. J.; Guillemain, G. J. *Neurotoxic. Res.* **2010**, *18* (2), 132–142. c) Mazarei, G.; Leavitt, B. R. *J. Huntington's Dis.* **2015**, *4* (2), 109–118.
22. Breda, C.; Sathyaikumar, K. V.; Idrissi, S. S.; Notarangelo, F. M.; Estranero, J. G.; Moore, G. G. L.; Green, E. W.; Kyriacou, C. P.; Schwarcz, R.; Giorgini, F. *P.N.A.S.* **2016**, *113* (19), 5435–5440.
23. Mezrich, J. D.; Fechner, J. H.; Zhang, X.; Johnson, B. P.; Burlingham, W. J.; Bradfield, C. A. *J. Immunol.* **2010**, *185* (6), 3190–3198.
24. DiNatale, B. C.; Murray, I. A.; Schroeder, J. C.; Flaveny, C. A.; Lahoti, T. S.; Laurenzana, E. M.; Omiecinski, C. J.; Perdew, G. H. *Toxicol. Sci.* **2010**, *115* (1), 89–97.
25. Cassidy, P. J.; Radda, G. K. *J. R. Soc. Interface*, **2005**, *2* (3), 133–144.
26. Hooker, J. M.; Carson, R. E. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **2019**, *21*, 551–581.
27. Cherry, S. R.; Dahlbom, M. PET: Physics, Instrumentation, and Scanners. In *PET*; Springer: New York, **2006**; pp 1–117.
28. Manabe, O.; Naya, M.; Aikawa, T.; Yoshinaga, K. *Ann. Nucl. Cardiol.* **2019**, *5* (1), 69–72.
29. Freudenberg, L. S.; Jentzen, W.; Stahl, A.; Bockisch, A.; Rosenbaum-Krumme, S. J. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2011**, *38* (Suppl. 1) 48–56.
30. Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (14), 5822–5880.
31. Jacobson, O.; Kiesewetter, D. O.; Chen, X. *Bioconjugate Chem.* **2015**, *26* (1), 1–18.
32. Radioprotection : Radionucléides. *Fiche radionucléides IRSN-INRS*. **2013**.
33. Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (46), 11426–11437.
34. Preshlock, S.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (2), 719–766.
35. Elie, J. Développement de Médicaments Radiopharmaceutiques Fluorés Pour l'exploration En Imagerie Moléculaire TEP de La Neuroinflammation, Université d'Orléans, Orléans, **2016**.
36. Juhász, C.; Chugani, D. C.; Muzik, O.; Wu, D.; Sloan, A. E.; Barger, G.; Watson, C.; Shah, A. K.; Sood, S.; Ergun, E. L.; Mangner, T. J.; Chakraborty, P. K.; Kupsky, W. J.; Chugani, H. T. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2006**, *26* (3), 345–357.
37. Juhász, C.; Muzik, O.; Chugani, D. C.; Chugani, H. T.; Sood, S.; Chakraborty, P. K.; Barger, G. R.; Mittal, S. *J. Neuro-Oncol.* **2011**, *102* (3), 409–415.
38. John, F.; Muzik, O.; Mittal, S.; Juhász, C. *Mol. Imaging Biol.* **2020**, *22* (4), 805–819.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

39. Qiao, Z.; Mardon, K.; Stimson, D. H. R.; Migotto, M. anne; Reutens, D. C.; Bhalla, R. *Nucl. Med. Biol.* **2020**, *84–85*, 1–10.
40. Huang, X.; Gillies, R. J.; Tian, H. J. *Labelled Comp. Radiopharm.* **2015**, *58* (4), 156–162.
41. Rong, J.; Haider, A.; Jeppesen, T. E.; Josephson, L.; Liang, S. H. *Nat. Commun.* **2023**, *14* (1), 1–23.
42. Pike, V. W. *Curr. Med. Chem.* **2016**, *23* (18), 1818–1869.
43. Kola, I.; Landis, J. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2004**, *3*, 711–716.
44. Wu, D.; Chen, Q.; Chen, X.; Han, F.; Chen, Z.; Wang, Y. *Sig. Transduct. Target. Ther.* **2023**, *8*, 217–243.
45. McCluskey, S. P.; Plisson, C.; Rabiner, E. A.; Howes, O. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2020**, *47* (2), 451–489.
46. Hitchcock, S. A.; Pennington, L. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (26), 7559–7583.
47. Klaessens, S.; Stroobant, V.; De Plaen, E.; Van den Eynde, B. J. *Front. Mol. Biosci.* **2022**, *9*, 1–26.
48. Platten, M.; Nollen, E. A. A.; Röhrig, U. F.; Fallarino, F.; Opitz, C. A. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2019**, *18* (5), 379–401.
49. Huang, A.; Fuchs, D.; Widner, B.; Glover, C.; Henderson, D. C.; Allen-Mersh, T. G. *Br. J. Cancer*, **2002**, *86* (11), 1691–1696.
50. Schroecksnadel, K.; Winkler, C.; Fuith, L. C.; Fuchs, D. *Cancer Lett.* **2005**, *223* (2), 323–329.
51. Weinlich, G.; Murr, C.; Richardsen, L.; Winkler, C.; Fuchs, D. *Dermatology*, **2006**, *214* (1), 8–14.
52. Suzuki, Y.; Suda, T.; Furuhashi, K.; Suzuki, M.; Fujie, M.; Hahimoto, D.; Nakamura, Y.; Inui, N.; Nakamura, H.; Chida, K. *Lung Cancer*, **2010**, *67* (3), 361–365.
53. Zhai, L.; Dey, M.; Lauing, K. L.; Gritsina, G.; Kaur, R.; Lukas, R. V.; Nicholas, M. K.; Rademaker, A. W.; Dostal, C. R.; McCusker, R. H.; Raizer, J. J.; Parsa, A. T.; Bloch, O.; Wainwright, D. A. *J. Clin. Neurosci.* **2015**, *22* (12), 1964–1968.
54. Giusti, R.; Maloney, E.; Hanchard, B.; Morgan, O.; Steinberg, S.; Wachter, H.; Williams, E.; Cranston, B.; Fuchs, D.; Manns, A. *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.* **1996**, *5* (9), 699–703.
55. Stoy, N.; Mackay, G. M.; Forrest, C. M.; Christofides, J.; Egerton, M.; Stone, T. W.; Darlington, L. G. *J. Neurochem.* **2005**, *93* (3), 611–623.
56. Lee, J. M.; Tan, V.; Lovejoy, D.; Braid, N.; Rowe, D. B.; Brew, B. J.; Guillemin, G. *J. Neuropharmacology*, **2017**, *112*, 346–364.
57. Guillemin, G. J.; Brew, B. J.; Noonan, C. E.; Takikawa, O.; Cullen, K. M. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **2005**, *31* (4), 395–404.
58. Widner, B.; Leblhuber, F.; Fuchs, D. *J. Neural Transm.* **2002**, *109*, 181–189.
59. Liu, X. han; Zhai, X. yue. *Biochimie*, **2021**, *182*, 131–139.
60. Kotake, Y.; Masayama, T. *Z. Physiol. Chem.* **1936**, *243*, 237–244.
61. Berg, C. P. *J. Biol. Chem.* **1934**, *104* (2), 373–384.
62. Knox, W. E.; Mehler, A. H. *J. Biol. Chem.* **1950**, *187* (1), 419–430.
63. Knox, W. E. Academic Press.; *Methods in Enzymology*: New York, **1955**; Vol. II.
64. Haber, R.; Bessette, D.; Hulihan-Giblin, B.; Durcan, M. J.; Goldman, D. *J. Neurochem.* **1993**, *60* (3), 1159–1162.
65. Britan, A.; Maffre, V.; Tone, S.; Drevet, J. R. *Cell Tissue Res.* **2006**, *324* (2), 301–310.
66. Tanaka, T.; Knox, W. E. *J. Biol. Chem.* **1959**, *234* (5), 1162–1170.
67. Hayaishi, O. *J. Biochem.* **1976**, *79* (4), 13–21.
68. Ball, H. J.; Sanchez-Perez, A.; Weiser, S.; Austin, C. J. D.; Astelbauer, F.; Miu, J.; McQuillan, J. A.; Stocker, R.; Jermini, L. S.; Hunt, N. H. *Gene* **2007**, *396* (1), 203–213.
69. Hayaishi, O.; Katagiri, M.; Rothberg, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77* (20), 5450–5451.
70. Mason, H. S.; Fowlks, W. L.; Peterson, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77* (10), 2914–2915.
71. Kojima, Y.; Itada, N.; Hayaishi, O. *J. Biol. Chem.* **1961**, *236* (8), 2223–2228.
72. Wang, Y.; Li, J.; Liu, A. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2017**, *22* (2–3), 395–405.
73. Prigge, S. T.; Boyington, J. C.; Faig, M.; Doctor, K. S.; Gaffney, B. J.; Amzel, L. M. *Biochimie* **1997**, *79* (11), 629–636.
74. Booth, E. S.; Basran, J.; Lee, M.; Handa, S.; Raven, E. L. *Journal of Biological Chemistry* **2015**, *290* (52), 30924–30930.
75. Mondal, P.; Wijeratne, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (4), 1846–1856.
76. Sugimoto, H.; Oda, S.-I.; Otsuki, T.; Hino, T.; Yoshida, T.; Shiro, Y. *PNAS* **2006**, *103* (8), 2611–2616.
77. a) Tojo, S.; Kohno, T.; Tanaka, T.; Kamioka, S.; Ota, Y.; Ishii, T.; Kamimoto, K.; Asano, S.; Isobe, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5* (10), 1119–1123. b) Peng, Y. H.; Ueng, S. H.; Tseng, C. T.; Hung, M. S.; Song, J. S.; Wu, J. S.; Liao, F. Y.; Fan, Y. S.; Wu, M. H.; Hsiao, W. C.; Hsueh, C. C.; Lin, S. Y.; Cheng, C. Y.; Tu, C. H.; Lee, L. C.; Cheng, M. F.; Shia, K. S.; Shih, C.; Wu, S. Y. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (1), 282–293. c) Wu, Y.; Xu, T.; Liu, J.; Ding, K.; Xu, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2017**, *487* (2), 339–343.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

78. a) Crosignani, S.; Bingham, P.; Bottemanne, P.; Cannelle, H.; Cauwenberghs, S.; Cordonnier, M.; Dalvie, D.; Deroose, F.; Feng, J. L.; Gomes, B.; Greasley, S.; Kaiser, S. E.; Kraus, M.; Négrerie, M.; Maegley, K.; Miller, N.; Murray, B. W.; Schneider, M.; Soloweij, J.; Stewart, A. E.; Tumang, J.; Torti, V. R.; Van Den Eynde, B.; Wythes, M. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (23), 9617–9629. b) Luo, S.; Xu, K.; Xiang, S.; Chen, J.; Chen, C.; Guo, C.; Tong, Y.; Tong, L. *Acta Crystallogr., Sect. F: Struct. Biol. Commun.* **2018**, *74*, 717–724. c) Nelp, M. T.; Kates, P. A.; Hunt, J. T.; Newitt, J. A.; Balog, A.; Maley, D.; Zhu, X.; Abell, L.; Allentoff, A.; Borzilleri, R.; Lewis, H. A.; Lin, Z.; Seitz, S. P.; Yan, C.; Groves, J. T. *PNAS*, **2018**, *115* (13), 3249–3254.
79. a) Alexandre, J. A. C.; Swan, M. K.; Latchem, M. J.; Boyall, D.; Pollard, J. R.; Hughes, S. W.; Westcott, J. *ChemBioChem*. **2018**, *19* (6), 552–561.
80. Lu, C.; Lin, Y.; Yeh, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (36), 12866–12867.
81. Lewis-Ballester, A.; Pham, K. N.; Batabyal, D.; Karkashon, S.; Bonanno, J. B.; Poulos, T. L.; Yeh, S. R. *Nat. Commun.* **2017**, *8* (1).
82. Meng, B.; Wu, D.; Gu, J.; Ouyang, S.; Ding, W.; Liu, Z. *J. Proteins*, **2014**, *82* (11), 3210–3216.
83. Lewis-Ballester, A.; Forouhar, F.; Kim, S. M.; Lew, S.; Wang, Y.; Karkashon, S.; Seetharaman, J.; Batabyal, D.; Chiang, B. Y.; Hussain, M.; Correia, M. A.; Yeh, S. R.; Tong, L. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 1–13.
84. Forouhar, F.; Anderson, J. L. R.; Mowat, C. G.; Vorobiev, S. M.; Hussain, A.; Abashidze, M.; Bruckmann, C.; Thackray, S. J.; Seetharaman, J.; Tucker, T.; Acton, T. B.; Xiao, R.; Ma, L.-C.; Zhao, L.; Montelione, G. T.; Chapman, S. K.; Tong, L. *PNAS*, **2007**, *104* (2), 473–478.
85. Efimov, I.; Basran, J.; Thackray, S. J.; Handa, S.; Mowat, C. G.; Raven, E. L. *Biochem.* **2011**, *50* (14), 2717–2724.
86. Röhrig, U. F.; Majjigapu, S. R.; Vogel, P.; Zoete, V.; Michielin, O. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (24), 9421–9437.
87. Dolšák, A.; Gobec, S.; Sova, M. *Pharmacol. Ther.* **2021**, *221*.
88. Tang, K.; Wu, Y. H.; Song, Y.; Yu, B. *J. Hematol. Oncol.* **2021**, *14* (1).
89. Winters, M.; DuHadaway, J. B.; Pham, K. N.; Lewis-Ballester, A.; Badir, S.; Wai, J.; Sheikh, E.; Yeh, S. R.; Prendergast, G. C.; Muller, A. J.; Malachowski, W. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 455–464.
90. Liang, H.; Li, T.; Fang, X.; Xing, Z.; Zhang, S.; Shi, L.; Li, W.; Guo, L.; Kuang, C.; Liu, H.; Yang, Q. *Cancer Lett.* **2021**, *522*, 32–43.
91. Bollu, L. R.; Bommi, P. V.; Monsen, P. J.; Zhai, L.; Lauing, K. L.; Bell, A.; Kim, M.; Ladomersky, E.; Yang, X.; Platanias, L. C.; Matei, D. E.; Bonini, M. G.; Munshi, H. G.; Hashizume, R.; Wu, J. D.; Zhang, B.; James, C. D.; Chen, P.; Kocherginsky, M.; Horbinski, C.; Cameron, M. D.; Grigorescu, A. A.; Yamini, B.; Lukas, R. V.; Schiltz, G. E.; Wainwright, D. A. *J. Med. Chem.* **2022**, *65* (23), 15642–15662.
92. Pilotte, L.; Larrieu, P.; Stroobant, V.; Colau, D.; Dolušić, E.; Frédérick, R.; De Plaen, E.; Uyttenhove, C.; Wouters, J.; Masereel, B.; Van Den Eynde, B. *J. PNAS*, **2012**, *109* (7), 2497–2502.
93. Pei, Z.; Mendonca, R.; Gazzard, L.; Pastor, R.; Goon, L.; Gustafson, A.; Vanderporten, E.; Hatzivassiliou, G.; Dement, K.; Cass, R.; Yuen, P. W.; Zhang, Y.; Wu, G.; Lin, X.; Liu, Y.; Sellers, B. D. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9* (5), 417–421.
94. Parr, B. T.; Pastor, R.; Sellers, B. D.; Pei, Z.; Jaipuri, F. A.; Castaneda, G. M.; Gazzard, L.; Kumar, S.; Li, X.; Liu, W.; Mendonca, R.; Pavana, R. K.; Potturi, H.; Shao, C.; Velvadapu, V.; Waldo, J. P.; Wu, G.; Yuen, P. W.; Zhang, Z.; Zhang, Y.; Harris, S. F.; Oh, A. J.; Dipasquale, A.; Dement, K.; La, H.; Goon, L.; Gustafson, A.; Vanderporten, E. C.; Mautino, M. R.; Liu, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11* (4), 541–549.
95. Kim, D. W.; Jeong, H. J.; Lim, S. T.; Sohn, M. H. *Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2010**, *44* (1), 25–32.
96. Mossine, A. V.; Brooks, A. F.; Makaravage, K. J.; Miller, J. M.; Ichiishi, N.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Org. Lett.* **2015**, *17* (23), 5780–5783.
97. Kraus, M.; Cauwenberghs, S.; Crosignani, S.; Driessens, G. WO 2016/181349, **2016**.
98. Pereira, E.; Youssef, A.; El-Ghozzi, M.; Avignant, D.; Bain, J.; Prudhomme, M.; Anizon, F.; Moreau, P. *Tet. Lett.* **2014**, *55* (4), 834–837.
99. Dolušić, E.; Larrieu, P.; Moineaux, L.; Stroobant, V.; Pilotte, L.; Colau, D.; Pochet, L.; Van Den Eynde, B.; Masereel, B.; Wouters, J.; Frédérick, R. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (15), 5320–5334.
100. Salter, M.; Hazelwood, R.; Pogson, C. I.; Iyer, R.; Madge, D. J. *Biochem. Pharmacol.* **1995**, *49* (10), 1435–1442.
101. Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41* (10), 1543–1559.
102. Grimm, H. G. *Z. Electrochem.* **1925**, *31*, 474–480.
103. Grimm, H. G. *Naturwissenschaften* **1929**, *17*, 557–564.
104. Friedman, H. L., Symposium on Chemical-Biological Correlation, **1951**, publ. No. 206, p.295-356.
105. Erlenmeyer, H.; Furger, H. P. *Helv. Chim. Acta*, **1943**, *26* (1), 366–368.
106. Erlenmeyer, H.; Bitterli, P.; Sorkin, E. *Helv. Chim. Acta*, **1948**, *31* (2), 466–470.
107. Burger, A. Isosterism and Bioisosterism in Drug Design. In *Progress in Drug Research*; **1991**; Vol. 37, pp 287–371.
108. Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (8), 2529–2591.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

109. Meanwell, N. A. *J. Agric. Food Chem.* **2023**, ASAP, <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c00765>
110. Lima, L. M.; Barreiro, E. J. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12 (1), 23–49.
111. Simulation effectuée sur le site <https://www.icoa.fr/> avec l'outil MolDesc sur la plateforme SB&C
112. Kozlova, A.; Thabault, L.; Liberelle, M.; Klaessens, S.; Prévost, J. R. C.; Mathieu, C.; Pilotte, L.; Stroobant, V.; Van Den Eynde, B.; Frédérick, R. *J. Med. Chem.* **2021**, 64 (15), 10967–10980.
113. Ninkovic, S.; Crosignani, S.; McAlpine, I. J.; Collins, M. R.; Scales, S. A.; Maderna, A.; Wythes, M. US 2016/0272628 A1, **2016**.
114. Liu, T.; Shao, X.; Wu, Y.; Shen, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51 (2), 540–543.
115. Xiao, D.; Zhu, Y.; Hu, Y.; Wang, H.; Liu, Y.; Li, J.; Sun, D.; Wang, Z.; Wei, Y.; Wang, Z.; Tang, G.; Jing, L. WO 2021/03806 A1, **2021**.
116. Wacker, D. A.; Wang, Y.; Broekema, M.; Rossi, K.; Oconnor, S.; Hong, Z.; Wu, G.; Malmstrom, S. E.; Hung, C. P.; Lamarre, L.; Chimalakonda, A.; Zhang, L.; Xin, L.; Cai, H.; Chu, C.; Boehm, S.; Zalaznick, J.; Ponticello, R.; Sereda, L.; Han, S. P.; Zebo, R.; Zinker, B.; Luk, C. E.; Wong, R.; Everlof, G.; Li, Y. X.; Wu, C. K.; Lee, M.; Griffen, S.; Miller, K. J.; Krupinski, J.; Robl, J. A. *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (18), 7499–7508.
117. Chen, C. yi; Lu, X.; Holland, M. C.; Lv, S.; Ji, X.; Liu, W.; Liu, J.; Depre, D.; Westerduin, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020 (5), 548–551.
118. Huang, P. Q.; Kahraman, M.; Slee, D. H.; Bunker, K. D.; Hopkins, C. D.; Pinchman, J. R.; Abraham, S.; Sit, R. K.; Severance, D. L. WO 2016/161160 A1, **2016**.
119. Veale, C. G. L.; Zoraghi, R.; Young, R. M.; Morrison, J. P.; Pretheeban, M.; Lobb, K. A.; Reiner, N. E.; Andersen, R. J.; Davies-Coleman, M. T. *J. Nat. Prod.* **2015**, 78 (3), 355–362.
120. Routier, S.; Saugé, L.; Ayerbe, N.; Coudert, G.; Mérour, J.-Y. *Tet. Lett.* **2002**, 43 (4), 589–591.
121. Ni, H. Q.; Cooper, P.; Yang, S.; Wang, F.; Sach, N.; Bedekar, P. G.; Donaldson, J. S.; Tran-Dubé, M.; McAlpine, I. J.; Engle, K. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61 (13).
122. Subbaiah, M. A. M.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2021**, 64 (19), 14046–14128.
123. Stringer, B. D.; Quan, L. M.; Barnard, P. J.; Wilson, D. J. D.; Hogan, C. F. *Organometallics* **2014**, 33 (18), 4860–4872.
124. Samanta, R. C.; Yamamoto, H. *Chem. - Eur. J.* **2015**, 21 (34), 11976–11979.
125. Simulation effectuée sur le site <https://www.icoa.fr/> avec l'outil MolDesc sur la plateforme SB&C
126. Pescheteau, C. Conception et synthèse d'inhibiteurs duaux de DYRK1A et CLK1, kinases impliquées dans la maladie d'Alzheimer, Université d'Orléans, **2021**.
127. Reymond, J. L.; Van Deursen, R.; Blum, L. C.; Ruddigkeit, L. *Med. Chem. Comm.* **2010**, 1 (1), 30–38.
128. Shearer, J.; Castro, J. L.; Lawson, A. D. G.; MacCoss, M.; Taylor, R. D. *J. Med. Chem.* **2022**, 65 (13), 8699–8712.
129. Bemis, G. W.; Murcko, M. A. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2887–2893.
130. Ertl, P.; Jelfs, S.; Mühlbacher, J.; Schuffenhauer, A.; Selzer, P. *J. Med. Chem.* **2006**, 49 (15), 4568–4573.
131. Tijono, S. M.; Palmer, B. D.; Tomek, P.; Flanagan, J. U.; Henare, K.; Gamage, S.; Braun, L.; Ching, L. M. *Pharmaceuticals* **2022**, 15 (9), 1090.
132. Palmer, B. D.; Ching, L. M.; Gamage, S. A. WO 2016/024233, **2016**.
133. a) Kolasa, T.; Patel, M. V. WO 01/16138, **2001**. b) Venkatesan, A. M.; Mansour, T. S.; Abe, T.; Mihira, A.; Agarwal, A.; Ushi-rogochi, H.; Gu, Y.; Tamai, S.; Sum, F.-W. WO 03/093280, **2003**. c) Patel, M. V.; Bell, R.; Majest, S.; Henry, R.; Kolasa, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (21), 7058–7065.
134. a) Abe, T.; Matsunaga, H.; Mihira, A.; Sato, C.; Ushirogochi, H.; Sato, K.; Takasaki, T.; Venkatesan, A. M.; Mansour, T. S. US 2004/0132708, **2004**. b) Bruce, I.; Culshaw, A. J.; Devereux, N. J.; Gessier, F.; McKenna, J.; Neef, J.; Oak-Man, H. E. WO 2010/015628, **2010**. c) Shin, K.; Terauchi, T.; Takahashi, Y.; Hashizume, M.; Takeda, K.; Shikata, K.; Inomata, A. WO 2011/043387, **2011**.
135. a) Hillebrand, S.; Mattes, A.; Sudau, A.; Wasnaire, P.; Benting, J.; Dahmen, P.; Wachendorff-Neumann, U.; Sawada, H.; Desbordes, P.; Rebstock, A.-S.; Brunet, S.; Lachaise, H.; Rinolfi, P. WO 2013/050437, **2013**. b) Bakherad, M.; Doosti, R.; Mirzaee, M.; Jadidi, K. *Tetrahedron* **2017**, 73 (23), 3281–3287. c) Walters, W. , P.; Lescarbeau, A.; Kelley, E. H.; Shortsleeves, K.; Taylor, A. M.; Pierce, L. C. T.; Murcko, M. A.; Giordanetto, F.; Greisman, J. B.; Magarakis, P.; Bhat, S.; Konze, K.; Dahlgren, M. K.; Therrien, E. WO 2019/165073, **2019**.
136. Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, 97 (8), 2879–2932.
137. Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471–1477.
138. Gallego, D.; Baquero, E. A. *Open Chem.* **2018**, 16 (1), 1001–1058.
139. Copin, C. Exploration Moléculaire En Série Imidazo[2,1-b][1,3,4]Thiadiazole : Application à La Synthèse d'inhibiteurs de Kinases Impliquées Dans Les Maladies Neurodégénératives, Université d'Orléans, **2013**.
140. Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (33), 10848–10849.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

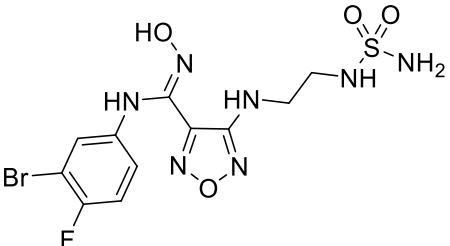
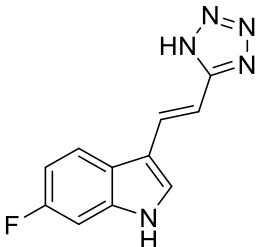
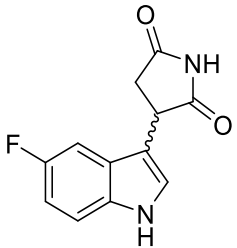
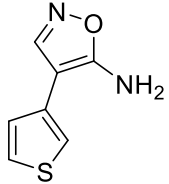
141. Garnier, S.; Brugemann, K.; Zak, A.; Vercouillie, J.; Potier-Cartereau, M.; Marchivie, M.; Routier, S.; Buron, F. *Catalysts* **2022**, *12* (8).
142. Nayak-Kapoor, A.; Hao, Z.; Sadek, R.; Dobbins, R.; Marshall, L.; Vahanian, N. N.; Jay Ramsey, W.; Kennedy, E.; Mautino, M. R.; Link, C. J.; Lin, R. S.; Royer-Joo, S.; Liang, X.; Salphati, L.; Morrissey, K. M.; Mahrus, S.; McCall, B.; Pirzkall, A.; Munn, D. H.; Janik, J. E.; Khleif, S. N. *J. Immunother Cancer* **2018**, *6* (1).
143. Jung, K. H.; LoRusso, P.; Burris, H.; Gordon, M.; Bang, Y. J.; Hellmann, M. D.; Cervantes, A.; Ochoa de Olza, M.; Marabelle, A.; Stephen Hodi, F.; Ahn, M. J.; Emens, L. A.; Barlesi, F.; Hamid, O.; Calvo, E.; McDermott, D.; Soliman, H.; Rhee, I.; Lin, R.; Pourmohamad, T.; Suchomel, J.; Tshako, A.; Morrissey, K.; Mahrus, S.; Morley, R.; Pirzkall, A.; Lindsey Davis, S. *Clin. Cancer Res.* **2019**, *25* (11), 3220–3228.
144. Ebata, T.; Shimizu, T.; Fujiwara, Y.; Tamura, K.; Kondo, S.; Iwasa, S.; Yonemori, K.; Shimomura, A.; Kitano, S.; Koyama, T.; Sato, N.; Nakai, K.; Inatani, M.; Yamamoto, N. *Invest. New Drugs*, **2020**, *38* (2), 468–477.
145. Mautino, M.; Kumar, S.; Waldo, J.; Jaipuri, F.; Kesharwani, T. Fused Imidazole Derivatives Useful as IDO Inhibitors. WO 2012/142237 A1, **2012**.
146. Kumar, S.; Jaller, D.; Patel, B.; LaLonde, J. M.; DuHadaway, J. B.; Malachowski, W. P.; Prendergast, G. C.; Muller, A. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (16), 4968–4977.
147. Sono, M.; Cady, S. G. *Biochemistry* **1989**, *28* (13), 5392–5399.
148. Kumar, S.; Waldo, J. P.; Jaipuri, F. A.; Marcinowicz, A.; Van Allen, C.; Adams, J.; Kesharwani, T.; Zhang, X.; Metz, R.; Oh, A. J.; Harris, S. F.; Mautino, M. R. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (14), 6705–6733.
149. Tu, W.; Yang, F.; Xu, G.; Chi, J.; Liu, Z.; Peng, W.; Hu, B.; Zhang, L.; Wan, H.; Yu, N.; Jin, F.; Hu, Q.; Zhang, L.; He, F.; Tao, W. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10* (6), 949–953.
150. Peng, Y. H.; Ueng, S. H.; Tseng, C. T.; Hung, M. S.; Song, J. S.; Wu, J. S.; Liao, F. Y.; Fan, Y. S.; Wu, M. H.; Hsiao, W. C.; Hsueh, C. C.; Lin, S. Y.; Cheng, C. Y.; Tu, C. H.; Lee, L. C.; Cheng, M. F.; Shia, K. S.; Shih, C.; Wu, S. Y. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (1), 282–293.
151. Qian, S.; He, T.; Wang, W.; He, Y.; Zhang, M.; Yang, L.; Li, G.; Wang, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24* (23), 6194–6205.
152. Yang, L.; Chen, Y.; He, J.; Njoya, E. M.; Chen, J.; Liu, S.; Xie, C.; Huang, W.; Wang, F.; Wang, Z.; Li, Y.; Qian, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27* (6), 1087–1098.
153. Huo, C.; Luo, Z.; Ning, X.; Kang, X.; Yan, Q.; Guo, Y.; Li, G.; Wang, Z.; Li, Y.; Qian, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *241* (114625), 1–14.
154. Neochoritis, C. G.; Stotani, S.; Mishra, B.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2015**, *17* (8), 2002–2005.
155. Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4* (6), 973–976.
156. Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (22), 5886–5888.
157. Chevalier, A.; Ouahrouch, A.; Arnaud, A.; Gallavardin, T.; Franck, X. *RSC Adv.* **2018**, *8* (24), 13121–13128.
158. Schwärzer, K.; Rout, S. K.; Bessinger, D.; Lima, F.; Brocklehurst, C. E.; Karaghiosoff, K.; Bein, T.; Knochel, P. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (39), 12993–13000.
159. Ball, C.; Dean, D. K.; Lorthioir, O.; Page, L. W.; Smith, C. L.; Watson, S. P. *Tet. Lett.* **2010**, *51* (30), 3907–3909.

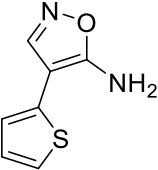
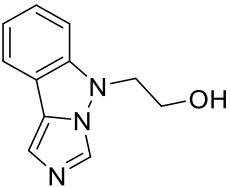
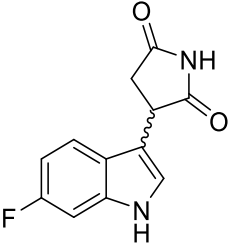
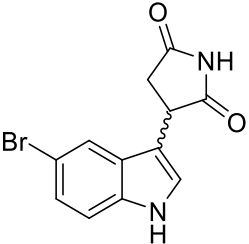


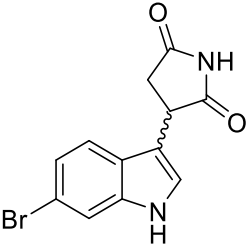
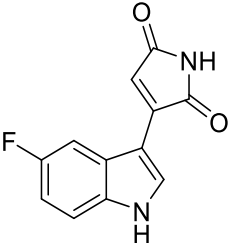
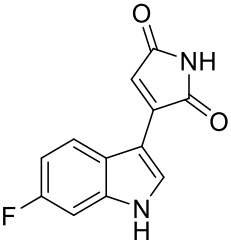
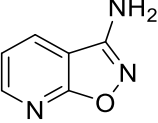
# ANNEXE



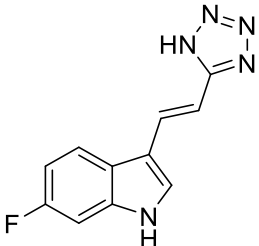
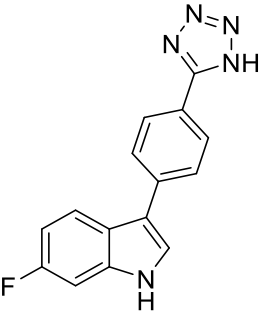
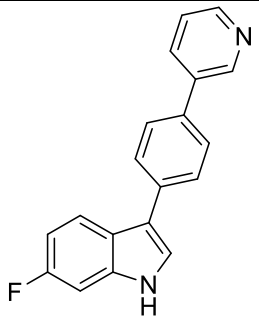
# Chapitre 1 :

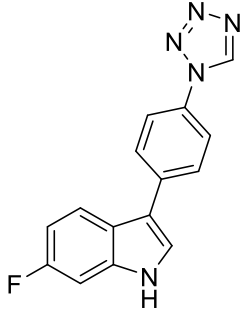
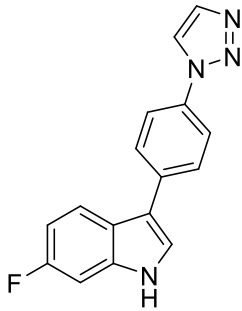
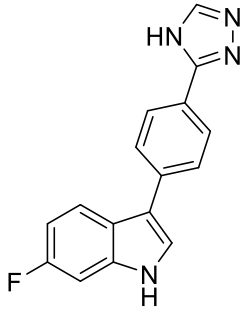
| Nom ou N°          | Structure                                                                           | Inhibition IDO |      |                  | Inhibition TDO |      |                  |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|------------------|----------------|------|------------------|
|                    |                                                                                     | 500 nM         | 1 µM | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 µM | IC <sub>50</sub> |
| Epacadostat        |    | 78%            | 91%  | 92 nM            |                |      |                  |
| LM10               |    |                |      |                  | 32%            | 76%  | 700 nM           |
| 1<br>(PF-06840003) |   | 51%            | 71%  | 500 nM           | 0%             | 84%  | -                |
| 2                  |  | 0%             | 3%   | -                | 84%            | 100% | -                |

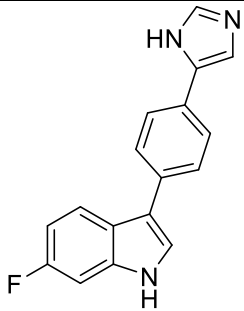
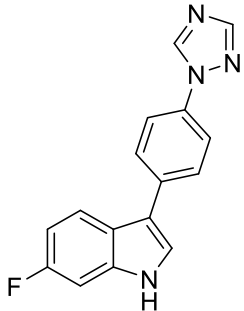
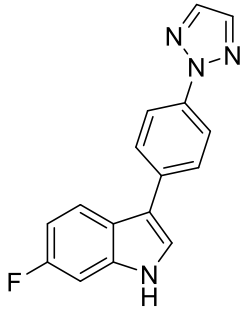
| Nom ou N° | Structure                                                                           | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                     | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 3         |    | 0%             | 0%        | -                | 48%            | 76%       | -                |
| 4         |    | 23%            | 26%       | -                | 64%            | 82%       | 50 nM            |
| 13        |    | 3%             | 37%       | -                | 57%            | 74%       | -                |
| 10        |  | 14%            | 49%       | -                | 16%            | 77%       | -                |

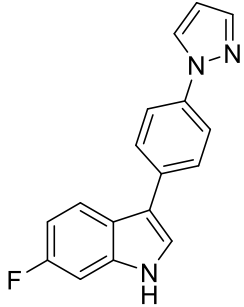
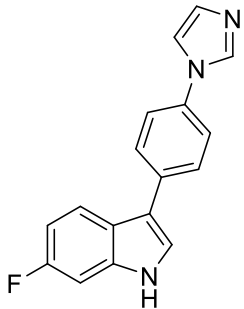
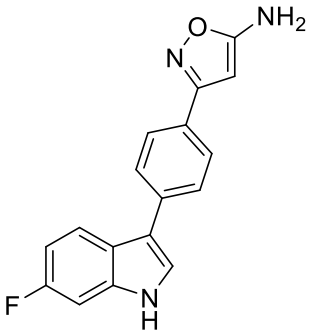
| Nom ou N° | Structure                                                                           | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                     | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 14        |    | 33%            | 39%       | -                | 35%            | 17%       | -                |
| 15        |    | 3%             | 0%        | -                | 7%             | 33%       | -                |
| 16        |   | 4%             | 4%        | -                | 43%            | 24%       | -                |
| 17        |  | 0%             | 16%       | -                | 74%            | 75%       | -                |

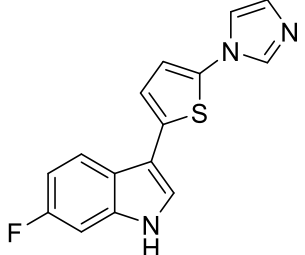
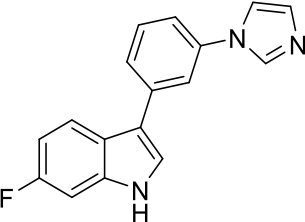
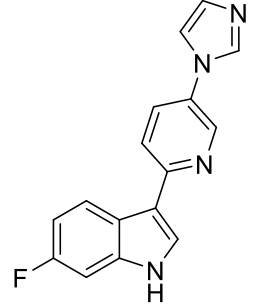
## Chapitre 2 :

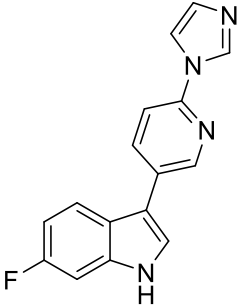
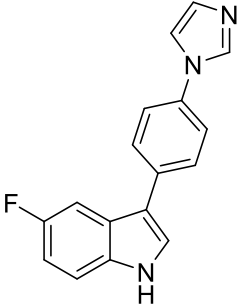
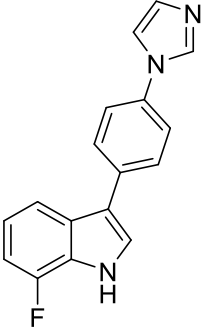
| Nom ou N° | Structure                                                                          | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                    | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| LM10      |   |                |           |                  | 32%            | 76%       | 700 nM           |
| 25        |   | 22%            | 8%        | -                | 85%            | 83%       | -                |
| 26        |  | 20%            | 16%       | -                | 26%            | 23%       | -                |

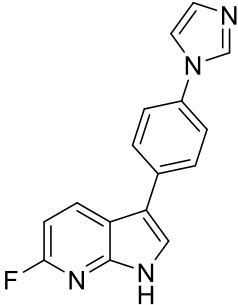
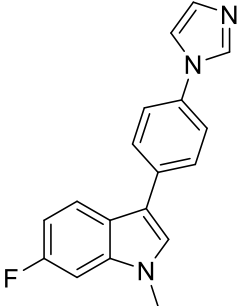
| Nom ou N° | Structure                                                                          | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                    | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 44        |   | 0%             | 0%        | -                | 74%            | 75%       | -                |
| 45        |   | 0%             | 0%        | -                | 20%            | 51%       | -                |
| 46        |  | 2%             | 8%        | -                | 78%            | 75%       | -                |

| Nom ou N° | Structure                                                                          | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                    | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 47        |   | 0%             | 14%       | -                | 78%            | 75%       | -                |
| 48        |   | 12%            | 15%       | -                | 86%            | 78%       | -                |
| 49        |  | 0%             | 4%        | -                | 83%            | 84%       | -                |

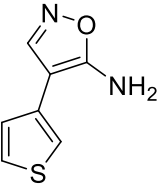
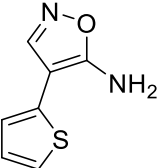
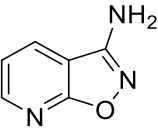
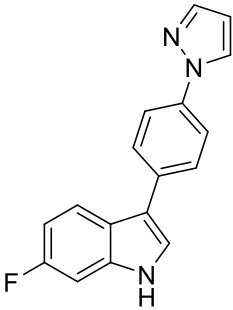
| Nom ou N° | Structure                                                                          | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                    | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 50        |   | 0%             | 11%       | -                | 86%            | 84%       | -                |
| 51        |   | 2%             | 11%       | -                | 86%            | 86%       | 21 nM            |
| 54        |  | 5%             | 0%        | -                | 83%            | 84%       | -                |

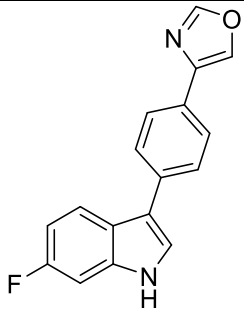
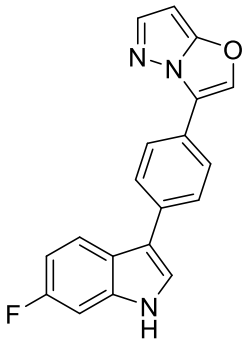
| Nom ou N° | Structure                                                                          | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                    | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 63        |   | 29%            | 21%       | -                | 28%            | 63%       | -                |
| 64        |   | 73%            | 56%       | -                | 64%            | 69%       | -                |
| 65        |  | 29%            | 21%       | -                | 0%             | 0%        | -                |

| Nom ou N° | Structure                                                                          | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                    | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 66        |   | 30%            | 19%       | -                | 70%            | 69%       | -                |
| 77        |   | 28%            | 31%       | -                | 62%            | 71%       | -                |
| 78        |  | 41%            | 65%       | -                | 78%            | 80%       | -                |

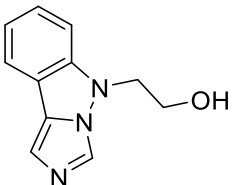
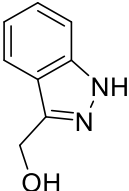
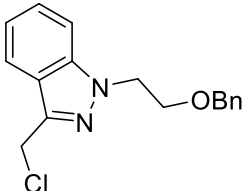
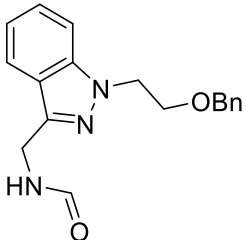
| Nom ou N° | Structure                                                                         | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                   | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 82        |  | 0%             | 0%        | -                | 97%            | 100%      | -                |
| 86        |  | 0%             | 0%        | -                | 89%            | 95%       | -                |

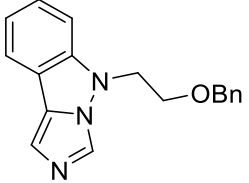
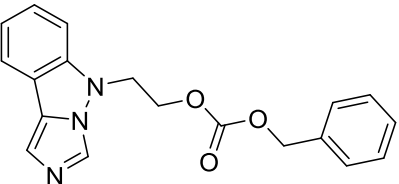
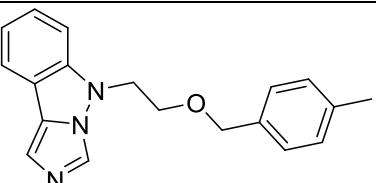
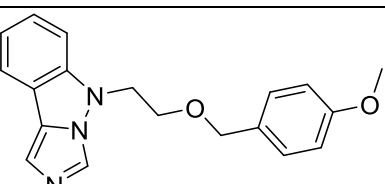
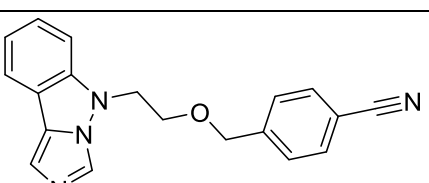
### Chapitre 3 :

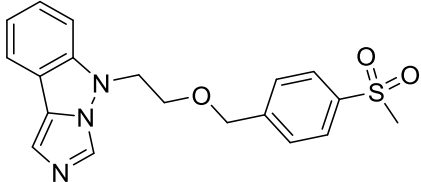
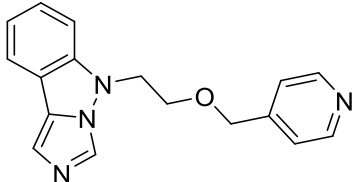
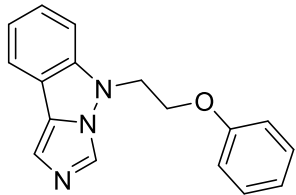
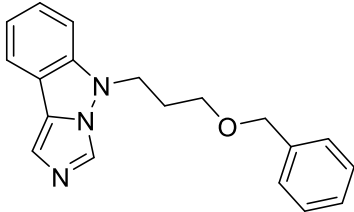
| Nom ou N° | Structure                                                                          | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                    | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 2         |   | 0%             | 3%        | -                | 84%            | 100%      | -                |
| 3         |   | 0%             | 0%        | -                | 48%            | 76%       | -                |
| 17        |   | 0%             | 16%       | -                | 74%            | 75%       | -                |
| 50        |  | 0%             | 11%       | -                | 86%            | 84%       | -                |

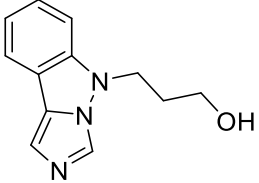
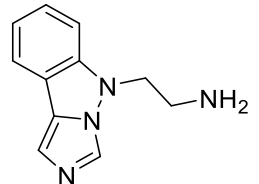
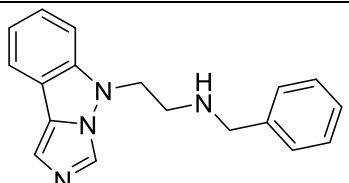
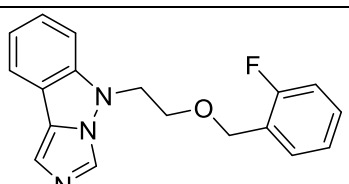
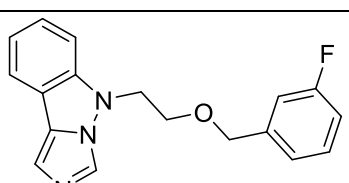
| Nom ou N° | Structure                                                                         | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                   | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 158       |  | 0%             | 3%        | -                | 100%           | 100%      | -                |
| 160       |  | 0%             | 0%        | -                | 88%            | 84%       | -                |

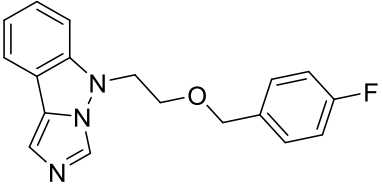
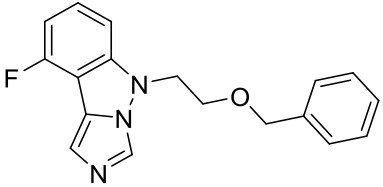
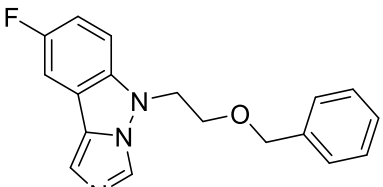
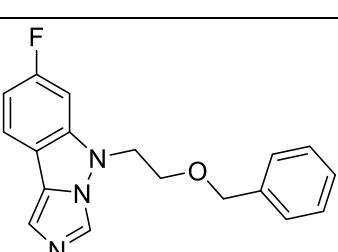
# Chapitre 4 :

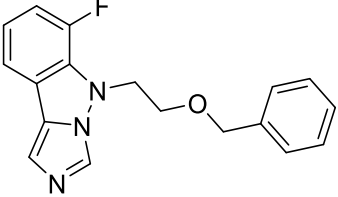
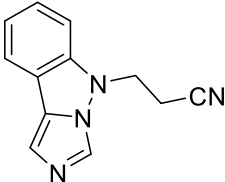
| Nom ou N° | Structure                                                                           | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                     | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 4         |    | 23%            | 26%       | -                | 64%            | 82%       | 50 nM            |
| 5         |    | 5%             | 12%       | -                | 67%            | 68%       | -                |
| 6         |   | 0%             | 0%        | -                | 49%            | 3%        | -                |
| 8         |  | 0%             | 0%        | -                | 43%            | 13%       | -                |

| Nom ou N°  | Structure                                                                           | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|            |                                                                                     | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| <b>9</b>   |    | 50%            | 95%       | 600 nM           | 86%            | 94%       | 100 nM           |
| <b>167</b> |    | 27%            | 35%       | -                | 91%            | 82%       | 55 nM            |
| <b>169</b> |    | 50%            | 59%       | -                | 93%            | 94%       | -                |
| <b>170</b> |   | 47%            | 75%       | -                | 96%            | 100%      | -                |
| <b>171</b> |  | 33%            | 47%       | -                | 100%           | 100%      | -                |

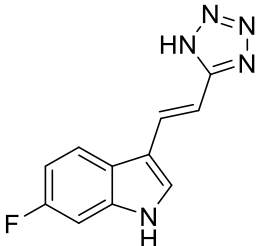
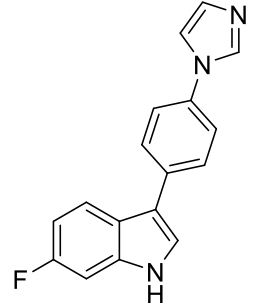
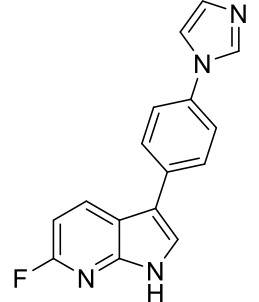
| Nom ou N° | Structure                                                                          | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                    | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 172       |   | 31%            | 44%       | -                | 95%            | 100%      | -                |
| 173       |   | 10%            | 10%       | -                | 33%            | 91%       | -                |
| 174       |   | 52%            | 60%       | -                | 78%            | 83%       | -                |
| 177       |  | 87%            | 97%       | 200 nM           | 100%           | 100%      | 47 nM            |

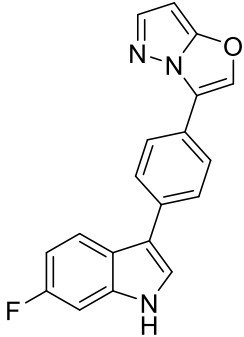
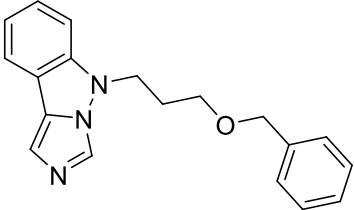
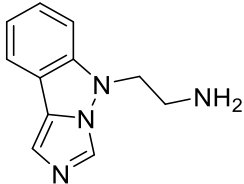
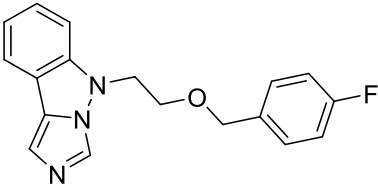
| Nom ou N° | Structure                                                                           | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                     | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 178       |    | 78%            | 88%       | 290 nM           | 98%            | 100%      | 60 nM            |
| 181       |    | 9%             | 11%       | -                | 94%            | 96%       | -                |
| 182       |    | 18%            | 17%       | -                | 86%            | 98%       | -                |
| 183       |   | 46%            | 71%       | -                | 100%           | 100%      | -                |
| 184       |  | 61%            | 73%       | -                | 92%            | 97%       | -                |

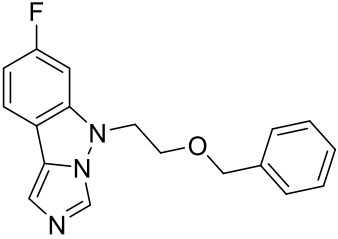
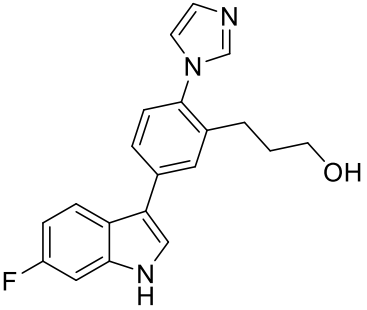
| Nom ou N° | Structure                                                                          | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                    | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 185       |   | 66%            | 79%       | 1400 nM          | 87%            | 93%       | 7 nM             |
| 198       |   | 41%            | 51%       | -                | 86%            | 98%       | -                |
| 199       |   | 36%            | 34%       | -                | 81%            | 85%       | -                |
| 200       |  | 41%            | 58%       | -                | 100%           | 100%      | 48 nM            |

| Nom ou N° | Structure                                                                         | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                   | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 201       |  | 66%            | 80%       | 600 nM           | 36%            | 86%       | -                |
| 208       |  | 32%            | 48%       |                  | 100%           | 85%       | 90 nM            |

# Conclusion et perspectives générales :

| Nom ou N° | Structure                                                                          | Inhibition IDO |      |                  | Inhibition TDO |      |                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|------------------|----------------|------|------------------|
|           |                                                                                    | 500 nM         | 1 µM | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 µM | IC <sub>50</sub> |
| LM10      |   |                |      |                  | 32%            | 76%  | 700 nM           |
| 51        |   | 2%             | 11%  | -                | 86%            | 86%  | 21 nM            |
| 82        |  | 0%             | 0%   | -                | 97%            | 100% | -                |

| Nom ou N° | Structure                                                                           | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                     | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 160       |    | 0%             | 0%        | -                | 88%            | 84%       | -                |
| 177       |    | 87%            | 97%       | 200 nM           | 100%           | 100%      | 47 nM            |
| 181       |   | 9%             | 11%       | -                | 94%            | 96%       | -                |
| 185       |  | 66%            | 79%       | 1400 nM          | 87%            | 93%       | 7 nM             |

| Nom ou N° | Structure                                                                         | Inhibition IDO |           |                  | Inhibition TDO |           |                  |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------------------|----------------|-----------|------------------|
|           |                                                                                   | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> | 500 nM         | 1 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> |
| 200       |  | 41%            | 58%       | -                | 100%           | 100%      | 48 nM            |
| 213       |  | 0%             | 23%       | -                | 100%           | 100%      | -                |

**Marion MICHEL**

## **Conception, synthèse et validation de molécules hétérocycliques fluorées ciblant IDO et/ou TDO pour le traitement de la neuroinflammation et son diagnostic par imagerie $^{18}\text{F}$ -TEP**

Le vieillissement de la population actuelle engendre une augmentation du nombre de personnes souffrant de maladies neurodégénératives se heurtant, par la même occasion, à l'absence de traitements curatifs. Par conséquent, le développement de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques, en vue d'une amélioration de la prise en charge de ces patients, est devenu un enjeu majeur de la recherche.

Nombre de ces pathologies dont la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, ou encore la maladie de Charcot suivent le même processus pathophysiologique, appelé neuroinflammation. Ce mécanisme de l'immunité cérébrale, faisant surface dès les premiers instants de la maladie, a dernièrement été placé au cœur des efforts de la communauté scientifique. À cette occasion, l'Indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) et la Tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO), enzymes participant au catabolisme du tryptophane, ont été reconnues comme étant surexprimées dans ce contexte de neuroinflammation et semblent y jouer un rôle clé.

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie de précision donnant accès à l'étude fonctionnelle de nos organes comme le cerveau. Cette technique de choix non invasive trouve ainsi son utilité chez l'Homme dans le diagnostic, le suivi, et la quantification de ces maladies du système nerveux central (SNC) grâce à l'administration de radiotraceurs définis, ciblant cette zone.

Afin de concevoir de puissants radioligands fluorés, spécifiques des enzymes IDO et TDO, nous avons tout d'abord amorcé ce projet de recherche par la transposition de ligands d'IDO, issus de la littérature, en radioligands marqués au  $^{18}\text{F}$  nouveaux. Nous avons par la suite développé des séries chimiques originales de types [6-5] et [6-5-5] permettant l'obtention de composés mixtes ou sélectifs de TDO. Pour terminer, l'exploration de l'espace chimique en série hétérocyclique nous a conduit à la conception inédites de ligands fluorés sélectifs de TDO à fort potentiel de valorisation.

Mots clés : maladies neurodégénératives, IDO/TDO,  $^{18}\text{F}$ -TEP, chimie médicinale, méthodologie de synthèse, théranostic.

## **Design, synthesis and validation of fluorinated heterocyclic molecules targeting IDO and/or TDO for the treatment of neuroinflammation and its diagnosis through $^{18}\text{F}$ -PET imaging**

The ageing of the global population has led to an increase in the number of people suffering from neurodegenerative diseases, with the concomitant lack of curative treatments. Consequently, the development of new diagnostic and therapeutic tools to improve care for these patients has become a major research challenge.

Many of these diseases, including Alzheimer's, Parkinson's and Lou Gehrig's disease, follow the same pathophysiological process known as neuroinflammation. This mechanism of cerebral immunity, which emerges at the earliest stages of the disease, has recently become the focus of scientific interest. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and Tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) enzymes, involved in the catabolism of tryptophan, have been identified as being over-expressed in the context of neuroinflammation and appear to play a key role in it.

Positron emission tomography (PET) is a precision imaging-technique giving access to the functional study of organs such as the brain. This non-invasive technique can thus be used for the diagnosis, monitoring and quantification of CNS diseases by the administration of specific radiotracers targeting this area.

In order to design powerful fluorinated radioligands specific to the IDO and TDO enzymes, we began this research project by transposing IDO ligands from the literature into new  $^{18}\text{F}$ -labelled radioligands. We then developed original chemical series with a [6-5] or [6-5-5] scaffold to obtain mixed or selective TDO ligands. Finally, the exploration of the chemical space in the heterocyclic domain led us to the novel design of fluorinated TDO-selective ligands with a high potential for development.

Key words: neurodegenerative diseases, IDO/TDO,  $^{18}\text{F}$ -PET, medicinal chemistry, synthetic methodology, theranostic.



**Institut de Chimie Organique et Analytique  
Université d'Orléans, UFR Sciences, Rue de  
Chartres, BP 6759, 45067 Orléans Cedex 2**

