



UNIVERSITÉ D'ORLÉANS

*ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES
BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT*

INSTITUT DE CHIMIE ORGANIQUE ET ANALYTIQUE

UNIVERSITE HASSAN II MOHAMMEDIA- CASABLANCA

LABORATOIRE DE CHIMIE BIOORGANIQUE ET ANALYTIQUE

THÈSE EN COTUTELLE INTERNATIONALE présentée par :

Oussama DEHBI

soutenue le : **08 décembre 2012**

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

et de : **Docteur National de l'Université Hassan II Mohammedia-Casablanca**

Discipline/ Spécialité : **Chimie organique**

Synthèse de nouveaux dérivés pyridopyrimidiniques, imidazopyridiniques et imidazopyridaziniques. Evaluation de leurs propriétés biologiques

THÈSE dirigée par :

Gérald GUILLAUMET

Sylvain ROUTIER

Mohamed AKSSIRA

Mina AADIL

RAPPORTEURS :

Gilbert KIRSCH

EI Mestafa EL HADRAMI

Professeur, Université d'Orléans

Professeur, Université d'Orléans

Professeur, Université Hassan II Mohammedia-Casablanca

Professeur, Université Hassan II Mohammedia- Casablanca

Professeur, Université de Lorraine

Professeur, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Fès

JURY :

EI Mokhtar ESSASSI

Yves TROIN

EI Mestafa EL HADRAMI

Mina AADIL

Sylvain ROUTIER

Mohamed AKSSIRA

Gérald GUILLAUMET

Professeur, Université Mohammed V Agdal Rabat

Professeur, ENS de Chimie de Clermont-Ferrand

Professeur, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Fès

Professeur, Université Hassan II Mohammedia-Casablanca

Professeur, Université d'Orléans

Professeur, Université Hassan II Mohammedia-Casablanca

Professeur, Université d'Orléans

Président

REMERCIEMENTS

Cette thèse a été réalisée à l'Institut de Chimie Organique et Analytique de l'Université d'Orléans ainsi qu'au Laboratoire de Chimie Bioorganique et Analytique de l'Université Hassan II de Mohammedia-Casablanca.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance et toute ma gratitude aux Professeurs Gérard GUILLAUMET et Sylvain ROUTIER pour m'avoir accueilli au sein de leur équipe de recherche et de m'avoir permis de mener à bien ce travail.

Je ne remercierai jamais assez le Pr. Mohamed AKSSIRA pour la confiance qu'il a en moi, ainsi que pour sa présence à mes côtés depuis presque une décennie maintenant. J'associe à ces vifs remerciements la Pr. Mina AADIL pour m'avoir suivi, encadré et conseillé depuis la préparation du DESA jusqu'à nos jours.

Je remercie aussi le Pr. El Mestafa EL HADRAMI, le Pr. Gilbert KIRSCH, le Pr. El Mokhtar ESSASSI et le Pr. Yves TROIN d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Dans la rubrique vie au labo, je remercie tous ceux qui sont passés par l'équipe « Chimie hétérocyclique à visée thérapeutique » au cours de ma présence et en particulier mon ami et mon grand frère, le Dr. Aziz OUACH, la souriante Dr. Rajaa BOULAHJAR, le Dr. Abd El Latif TIKAD, ainsi que mon gadiri préféré Yassine RIADI.

Enfin je remercie le Pr. Jean-Yves MEROUR, le Pr. Ahmed EL HAKMAOUI, la Pr. Afaf MIKOU, le Pr. Abd El Majid CHERIF, le Pr. Said LAZAR, la Pr. Mamia El GHAZI, la plus belle secrétaire du monde Mme ETTAJ, ainsi que toute personne ayant contribué à la réalisation de cette thèse.

SOMMAIRE

PRINCIPALES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION GENERALE	8
PARTIE THEORIQUE	13
CHAPITRE I	14
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	14
A – PRINCIPALES VOIES DE SYNTHÈSE DES PYRIDO[3,2-<i>d</i>]PYRIMIDINES	15
I – INTRODUCTION	15
II – PRINCIPALES VOIES DE SYNTHÈSE DES PYRIDO[3,2-<i>d</i>]PYRIMIDINES	20
II.1 – A partir de noyaux pyrimidines	20
II.2 – A partir de noyaux pyridines	27
III – CONCLUSIONS	36
B – RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES PROTEINES KINASES	38
I – GENERALITES	38
I.1 – Définition	38
I.2 – Structure globale	38
II – PRINCIPALES CLASSES DES PROTEINES KINASES	39
II.1 – Tyrosine kinases	39
II.1.1 – Récepteurs à activité tyrosine kinases	40
II.1.1.1 – Récepteurs des facteurs de croissance	40
II.1.1.2 – Récepteur de l'insuline	40
II.1.2 – Tyrosine kinases cytoplasmiques	40
II.2 – Sérine/Thréonine kinases.....	41
II.2.1 – Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation Regulated Kinase 1A	41
II.2.2 – Glycogen Synthase Kinases 3.....	42
II.2.3 – Cell Kinase 1	42
II.2.4 – Kinases Dépendantes des Cyclines.....	43
III – KINASES ET ALZHEIMER	44
III.1 – GSK3, CK1 et CDK5	44
III.2 – DYRK1A.....	44
IV – INHIBITEURS DE KINASES	45
IV.1 – Caractéristique communes	45
IV.2 – Inhibiteurs des tyrosine kinases	46
IV.3 – Inhibiteurs des sérine/thréonine kinases	47
IV.3.1 – Inhibiteurs de GSK3.....	47

IV.3.2 – Inhibiteurs de CDKs.....	49
IV.3.3 – Inhibiteurs de la DYRK1A	52
II – CHAPITRE II.....	55
SYNTHESE DE PYRIDO[3,2-<i>d</i>]PYRIMIDINES POSSEDANT DES MOTIFS HETEROARYLES EN POSITIONS 2 ET 7.....	55
I – INTRODUCTION	56
II – SYNTHESE DE LA 2,7-DICHLOROPYRIDO[3,2-<i>d</i>]PYRIMIDINE 6.....	58
II.1 – Introduction	58
II.2 – Préparation de l'acide 2-carbométhoxy-pyridine-3-carboxylique 2	58
II.3 – Synthèse de la 3-(4-méthoxybenzyl)-1 <i>H</i> -pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidine-2,4-dione 3	60
II.4 – Synthèse de la 1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidine-2,4-dione 4	60
II.5 – Synthèse de la 2,4,7-trichloropyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidine 5	61
II.5.1. – Rappel sur le chauffage sous irradiation micro-ondes.....	61
II.5.2 – Chloration de la 1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidine-2,4-dione 4	62
II.6 – Synthèse de la 2,7-dichloropyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidine 6	65
II.6.1 – Rappel sur le couplage de Stille	65
II.6.2 – Synthèse de la 2,7-dichloropyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidine 6	65
III – SYNTHESE DE PYRIDO[3,2-<i>d</i>]PYRIMIDINES POSSEDANT DES MOTIFS HETEROARYLES EN POSITIONS 2 ET 7.....	67
III.1 – Introduction	67
III.2 – Couplage de Suzuki-Miyaura en position 2 du composé 6	67
III.2.1 – Rappel sur le couplage de Suzuki-Miyaura.....	67
III.2.2 – Synthèse des 7-chloro-2-hydroxyphénylpyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidines 7-9	68
III.3 – Couplage de Suzuki-Miyaura en position 7 des composés 7-9	70
III.4 – Evaluation pharmacologique.....	73
III.4.1 – Inhibition des kinases	74
III.4.1 – Cytotoxicité	78
IV – PHARMACOMODULATIONS A PARTIR DU 7-[3-(5-FORMYL)THIENYL]-2-(4-HYDROXYPHENYL)PYRIDO[3,2-<i>d</i>]PYRIMIDINE 26.....	80
IV.1 – Synthèse du 2-(3-(5-formyl)thiényl)-7-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidine ...	80
IV.2 – Amination réductrices sur le 7-(3-(5-formyl)thiényl)-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidine 26	81
IV.3 – Synthèse du 7-(3-(5-hydroxyméthyl)thiényl)-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidine 38	84
IV.4 – Evaluation pharmacomodulation	84
IV.4.1 – Inhibition des kinases.....	84
IV.4.2 – Cytotoxicité.....	86
IV.5 – Pharmacomodulation à partir du 7-[3-(5-hydroxyméthyl)thiényl]-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidine 38	87

IV.5.1 – Synthèse du 7-[5-(hydroxyméthyl)-3-thiényle]-2-(4-méthoxyphényl)pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidine 39	87
IV.5.2 – Evaluation pharmacologique : Inhibition de kinases	88
V – CONCLUSIONS	88
CHAPITRE III	90
SYNTHESE DE PYRIDO[3,2-<i>d</i>]PYRIMIDINES POSSEDANT UN ENCHAINEMENT CARBONE-AZOTE-CARBONE	90
I – INTRODUCTION	91
II – SYNTHESE DE PYRIDO[3,2-<i>d</i>]PYRIMIDINES POSSEDANT UN ENCHAINEMENT CARBONE-AZOTE-CARBONE EN POSITION C-2	91
II.1 – Introduction	91
II.2 – Synthèse du 7-chloro-2-(4-hydroxyanilino)pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidine 40	92
II.3 – Synthèse des pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidines possédant en position C-2 un enchainement carbone-azote-carbone 41-43	92
II.4 – Evaluation pharmacologique des pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidines possédant en position C-2 un enchainement carbone-azote-carbone 41-43	93
II.4.1 – Inhibition des kinases	93
II.4.2 – Cytotoxicité	94
III – SYNTHESE DE PRODUITS POSSEDANT UN ENCHAINEMENT CARBONE-AZOTE-CARBONE EN POSITION C-7	95
III.1 – Introduction	95
III.2 – Synthèse de la 7-chloro-4-hydroxyphénylpyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidine 7	96
III.3 – Couplage de Buchwald-Hartwig sur la position C-7 du composé 7	96
III.3.1 – Rappel sur le couplage de Buchwald-Hartwig	97
III.3.2 – Couplage de Buchwald-Hartwig en position C-7 du composé 7	99
III.4 – Evaluation pharmacologique des produits possédant un enchainement carbone-azote-carbone en position C-7.....	101
III.4.1 – Inhibition des kinases	101
III.4.2 - Cytotoxicité.....	105
VI – CONCLUSIONS	107
VI – CHAPITRE IV	108
SYNTHESE D’HETEROCYCLES IMIDAZO[1,2-<i>a</i>]PYRIDINES, IMIDAZO[1,2-<i>b</i>]PYRIDAZINES ET PYRIDO[2,3-<i>d</i>]PYRIMIDINES DIARYLEES	108
I – INTRODUCTION	109
II – INTERET THERAPEUTIQUES DES PRODUITS IMIDAZO[1,2-<i>a</i>]PYRIDINES ET IMIDAZO[1,2-<i>b</i>]PYRIDAZINES	109
III – SYNTHESE DE DIARYL-IMIDAZO[1,2-<i>a</i>]PYRIDINES ET DE DIARYL-IMIDAZO[1,2-<i>b</i>]PYRIDAZINES	113
III.1 – Synthèse des produits monochlorés 61 et 62	114
III.2 – Synthèse des intermédiaires monoarylés 63-66	114

III.2.1 – Arylation des produits 61 et 62	114
III.2.2 – Mécanisme de la réaction d'arylation des composés 61 et 62	115
III.3 – Synthèse des produits diarylés 67-72	116
III.4 – Evaluation pharmacologique	117
III.4.1 – Inhibition des kinases	118
III.4.2 – Cytotoxicité	119
B – SYNTHÈSE DE SQUELETTES PYRIDO[2,3-<i>d</i>]PYRIMIDINES	122
I – INTRODUCTION	122
II – INTERETS THERAPEUTIQUES	122
III – SYNTHÈSE DE PRODUITS DIARYLES PYRIDO[2,3-<i>d</i>]PYRIMIDINES	125
III.1 – Introduction	125
III.2 – Synthèse de l'intermédiaire clé 78	126
III.2.1 – Synthèse du 4-amino-méthylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylate d'éthyle 73	126
III.2.2 – Synthèse du (4-amino-2-méthylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)méthanol 74	126
III.2.3 – Synthèse du 4-amino-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-5-carbaldéhyde 75	127
III.2.4 – Synthèse du 3-(4-amino-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-5-yl)prop-2-énoate d'éthyl 76	127
III.2.5 – Synthèse de la 2-méthylsulfanyl-8 <i>H</i> -pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-one 77	127
III.2.6 – Synthèse de la 7-chloro-2-méthylsulfanylpyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidine 78	128
III.3 – Synthèse des 7-hétéroaryl-2-méthylsulfanylpyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidines 79-85	128
III.4 – Synthèse des pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidines diarylées 86-94	130
III.4.1 – Rappel sur le couplage de Liebeskind-Srogl.....	130
III.4.2 – Couplage de Liebeskind-srogl sur les intermédiaires 79-85	133
IV – CONCLUSIONS	136
CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES	137
PARTIE EXPERIMENTALE	141
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	240

PRINCIPALES ABREVIATIONS

A

AcOEt : Acétate d'éthyle.
AcOH : Acide acétique.
ADN : Acide désoxyribonucléique.
ADP : Adénosine diphosphate.
Ar : Aryle.
ARN : Acide ribonucléique.
Arom : Aromatique.
ATP : Adénosine triphosphate.

B

Boc : *Tert*-butyloxycarbonyle.

C

CCM : Chromatographie sur couche mince.
CDKs : Kinases dépendantes des cyclines.
coll. : Collaborateurs.
CuBr.Me₂S : Complexe bromure de cuivre-diméthylsulfure.
CuMeSal : 3-Méthyl salicylate de cuivre.
CuTC : 2-Thiophèncarboxylate de cuivre
Cu(OAc)₂ : Acétate de cuivre.

D

d : doublet.
dd : Doublet de doublet.
dt : Doublet de triplet.
DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène.
DCM : Dichlorométhane.
DIEA : Diisopropylamine.
DIPEA : Diisopropyléthylamine.
DMAP : N,N-Diméthylaminopyridine.
DME : 1,2-Diméthoxyéthane.
DMF : N,N-Diméthylformamide.
DMSO : Diméthylsulfoxyde.
dppf : 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène.
DYRK1A : Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation Regulated Kinase 1A.

E

EP : Ether de pétrole.
EtOH : Ethanol.
Et : Ethyle.
Et₃N : Triéthylamine.
équiv. : Equivalent.

G

GSK3 : Glycogène synthase kinase 3.

H

h : Heure.

H_{bt} : Proton benzothiazolique.
H_f : Proton furanique
H_{iz} : Proton isoxazolique.
H_m : Proton morpholinique.
H_p : Proton pyridinique.
H_{ph} : Proton phénylique.
H_{pm} : Proton pyrimidinique.
H_{pp} : Proton pipéridinique.
H_{pr} : Proton pipérazinique.
H_{py} : Proton pyrrolidinique.
H_{th} : Proton thiophénique.
H_{tz} : Proton thiazolique.
HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance.
HRMS : Spectroscopie de masse à haute résolution.
(Hét)Ar : Hétéroaromatique.
Hz : Hertz.

I

IC₅₀ : Concentration inhibitrice médiane.
iPrOH : Isopropanol.
IR : Infra-rouge.
IS : Ion spray.

J

J : Constante de couplage.

K

K₂CO₃ : Bicarbonate de potassium.
KHF₂ : Bifluorure de potassium.
KF : Fluorure de potassium.
KOAc : Acétate de potassium.

L

LiAlH₄ : Hydrure double de lithium et d'aluminium

M

m : Multiplet.
Me : Méthyle.
MeOH : Méthanol.
mg : Milligramme.
MgSO₄ : Sulfate de magnésium.
ml : Millilitre.
MM : Masse molaire.
mmol : Millimole.
M.O : Micro-Ondes.

N

Na₂CO₃ : Bicarbonate de sodium.
NaH : Hydrure de sodium.
NaBH(OAc)₃ : Triacétoxyborohydrure de sodium.

NaHCO₃ : Hydrogénocarbonate de sodium.

NaOH : Hydroxyde de sodium.

NaOMe : Méthanolate de sodium.

NH₃ : Ammoniac.

Nu : Nucléophile.

P

Pd(OAc)₂ : Acétate de palladium.

Ph : Phényle.

PMB : *p*-méthoxybenzyle.

ppm : Partie par million.

PPh₃ : Triphénylphosphine.

Q

q : Quadruplet.

R

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

S

s : Singulet.

sl : Singulet large.

S_NAr : Substitution nucléophile aromatique.

T

t : Triplet.

td : Triplet de doublet.

T : Température.

T.A. : Température ambiante.

TFA : Acide trifluoroacétique.

TFP : Tri(2-furyl)phosphine.

THF : Tétrahydrofurane.

X

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

δ : Déplacement chimique.

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Les hétérocycles au service de la chimie médicinale

Aujourd'hui, l'ensemble de l'industrie pharmaceutique est confrontée à l'obligation d'améliorer sa productivité et d'accroître son innovation. Parmi les principaux obstacles qui l'empêchent de relever ce défi, l'augmentation croissante du coût de la recherche, ainsi que le très faible ratio entre le nombre de produits synthétisés au sein des laboratoires et ceux qui trouvent leurs places sur les étagères des pharmacies. Cependant ces difficultés sont compensées par de grandes découvertes biologiques. Le décodage du génome humain a permis l'identification d'une multitude de cibles, ouvrant la voie à l'élaboration de nouveaux médicaments. En effet, les biologistes viennent de mettre à la disposition des chimistes plus de 30000 gènes humains, dont au moins un millier est fortement impliqué dans l'émergence et l'évolution d'une maladie, sachant que chacun de ces 1000 gènes est lié au fonctionnement de cinq à dix protéines. La conclusion de cette quantification est qu'il pourrait exister 5000 à 10000 nouvelles cibles pour de nouveaux médicaments.¹

En égard aux promesses de la thérapie génique et malgré des débuts réussis quant à l'utilisation de protéines thérapeutiques, les grandes compagnies pharmaceutiques sont toujours focalisées sur la découverte et le développement de nouvelles drogues ayant un faible poids moléculaire, simples et faciles d'accès. Par conséquent, le pari est de réussir à détecter la cible biologique appropriée, puis de lui trouver la molécule qui lui correspond le mieux. Cette molécule devra non seulement interagir avec la cible biologique, mais elle devra aussi faire preuve de propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques adéquates. La chimie médicinale, en tant que discipline scientifique, a introduit plusieurs nouvelles techniques au cours de ces dernières années afin d'accélérer le processus de découverte de nouveaux médicaments, tels que la chimie combinatoire, la synthèse sous irradiation micro-ondes ainsi que la purification par chromatographie à haut débit.² Cependant, ces améliorations n'ont pas réussi à redresser la courbe décroissante des nouveaux médicaments qui atteignent le marché, ce qui met davantage l'accent sur l'importance concernant le choix du couple formé par la molécule néo-synthétisée et sa cible biologique.³

¹ (a) Drews, J. *Science* **2000**, 287, 1960. (b) Wess, G.; Urmann, M.; Sickenberger, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3341.

² Lombardino, J. G.; Lowe, J. A. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2004**, 3, 853.

³ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.

Les projets, qui visent à produire de nouveaux composés biologiquement actifs susceptibles d'aboutir à de nouveaux médicaments, se subdivisent en deux parties. La première d'entre elles se résume en une large étude bibliographique, basée sur les produits disponibles sur le marché ainsi que ceux cités dans la littérature et ce, pour définir les molécules ayant les activités les plus intéressantes en fonction de leur visée. La deuxième partie diffère d'un groupe de chercheurs à un autre, elle consiste :

- Soit en une approche virtuelle, qui s'appuie sur des calculs numériques pour concevoir les médicaments du futur,
- Soit en une approche chimique plus innovante, qui se base sur la mise au point de chimiothèques originales.

Les deux équipes engagées dans cette cotutelle ont opté pour la deuxième voie depuis presque vingt ans et ce, en concentrant leurs efforts sur l'étude de squelettes dont l'échafaudage est bicyclique hétéroatomique, principalement azoté ou oxygéné. En effet, nous avons remarqué qu'un nombre important de produits pharmaceutiques, qui ont réussi à obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM), font partie de l'une des familles suivantes : quinazolines, purines, indoles...

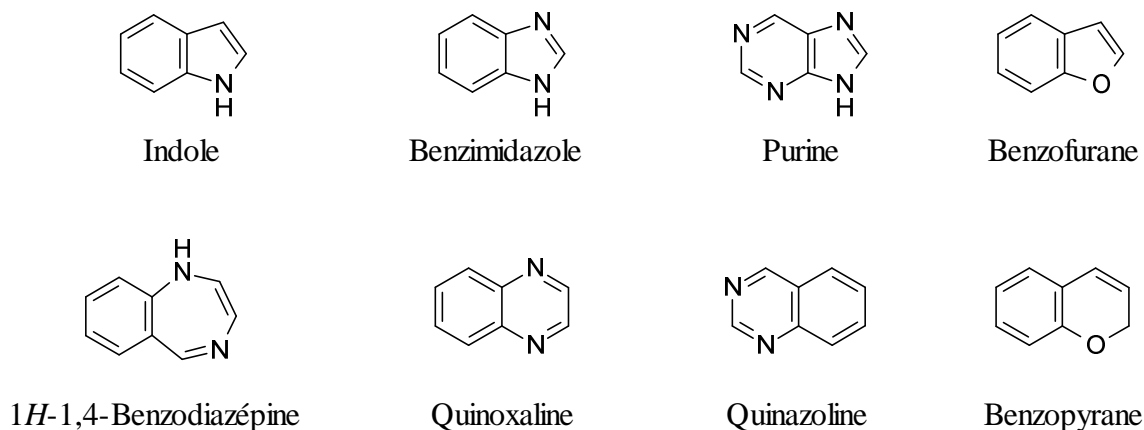


Figure 1. Exemple de familles bicycliques à intérêt pharmacologique.

Ces noyaux sont considérés comme des « structures privilégiées », le groupe d'Evans⁴ fut le premier à définir ce concept. Il sert à décrire une sélection de structures capables de se

⁴ Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; Dipardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235

lier avec une grande affinité sur plusieurs types de récepteurs (protéiques, hormonaux et enzymatiques).

Ces produits sont généralement hétéroatomiques, bi ou polycycliques, certes rigides, à condition, toutefois, que cette rigidité, ne porte pas atteinte à leur capacité à bien orienter leurs substituants dans l'espace tridimensionnel. Ils sont à l'origine d'un grand nombre de produits biologiquement actifs sur différents types de récepteurs.⁵ A titre d'exemple, l'équipe de Nicolaou⁶ a construit une chimiothèque basée sur un squelette benzopyrane, tandis que Schultz⁷ et ses collaborateurs ont bâti la leur au départ d'un noyau purique.

Les objectifs de notre recherche

Notre intérêt s'est porté sur la synthèse, la fonctionnalisation et l'évaluation biologique de quatre structures bicycliques azotés, à savoir : les pyrido[3,2-*d*]pyrimidines, les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, les imidazo[1,2-*a*]pyridines et les imidazo[1,2-*b*]pyridazines.

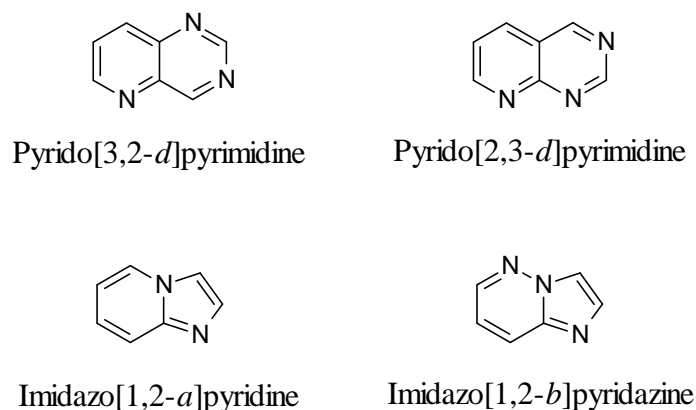


Figure 2. Structure des hétérocycles étudiés lors de notre thèse.

La majeure partie de ce travail est consacré aux pyrido[3,2-*d*]pyrimidines et ce, pour deux raisons principales, la première est liée au petit nombre de description concernant cette famille dans la littérature, la deuxième réside dans le fait que cette thèse s'inscrit dans la continuité des travaux réalisés par R. Mamouni⁸ et A. Tikad⁹ dans le cadre d'un partenariat entre l'ICOA et le LCBA.

⁵ Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.

⁶ Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Roecker, A. J.; Cao, G. Q.; Barluenga, S.; Mitchell, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9939.

⁷ Ding, S.; Gray, N. S.; Ding, Q.; Schultz, P. G. *Tetrahedron. Lett.* **2001**, *42*, 8751.

Ce manuscrit s'articule en quatre chapitres :

Dans le premier chapitre, une étude bibliographique décrira les principales voies de synthèse des pyrido[3,2-*d*]pyrimidines polyfonctionnalisées. Elle présentera aussi les cibles biologiques visées par nos molécules, à savoir les kinases CDK5, DYRK1A, GSK3, voire CK1.

Au cours du deuxième chapitre, nous évoquerons la préparation de la 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine à partir de l'anhydride pyridine-2,3-dicarboxylique, puis nous étudierons sa réactivité dans le couplage de Suzuki-Miyaura. Nous présenterons ensuite les différentes pharmacomodulations que nous avons mises en œuvre pour améliorer les prestations pharmacologiques de nos composés.

Dans le troisième chapitre, nous examinerons la réactivité de la 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine, vis-à-vis des substitutions nucléophiles aromatiques, ainsi que dans un autre type de couplage pallado-catalysé, à savoir le couplage de Buchwald-Hartwig. Nous finirons par une étude approfondie de l'intérêt que suscite cette deuxième série de produits en matière d'inhibition de kinases et de cytotoxicité.

Lors du dernier chapitre, nous nous intéresserons à d'autres types de squelette. En effet, nous envisagerons la fonctionnalisation de la 6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine et de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine, avec les groupements s'étant avérés pharmacologiquement les plus intéressants lors des chapitres précédents. Enfin, nous aborderons la synthèse de la 7-chloro-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine, ainsi que sa réactivité vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura et de Liebeskind-Srogl.

⁸ Mamouni, R.; « *Thèse de doctorat* » ; Synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques à noyau pyridopyrazolopyrimidinique, pyrazolooxazinique, benzodioxocinique et benzodioxépinique; Université Hassan II Mohammedia-Casablanca (Maroc), **2004**.

⁹ Tikad, A.; « *Thèse de doctorat* » ; Développement de nouvelles pyrido[3,2-*d*]pyrimidines polyfonctionnalisées. Application à la synthèse d'inhibiteurs de CDKs; Université d'Orléans (France) - Université Hassan II Mohammedia-Casablanca (Maroc), **2008**.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I
ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE

A – PRINCIPALES VOIES DE SYNTHÈSE DES PYRIDO[3,2-d]PYRIMIDINES**I - INTRODUCTION**

Les structures possédant un noyau bicyclique azoté, telles que les purines,¹⁰ les quinazolines¹¹ et les ptéridines,¹² sont à l'origine de l'élaboration d'un nombre important de médicaments, tandis que d'autres produits appartenant à ces mêmes familles, sont soumis par plusieurs équipes de recherche de par le monde à différentes études, tant sur le plan chimique, biologique que clinique. A titre d'exemple, le Gefitinib et l'Erlotinib actuellement commercialisés pour le traitement du cancer du poumon,¹³ sont des 4-aminoquinazolines. La Prazosine, autre dérivé de la quinazoline est, pour sa part, utilisée contre l'hypertension, ainsi que pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Le Triamtérène et le Méthotrexate, quant à eux, sont deux ptéridines, le premier agissant contre l'hypertension, tandis que le deuxième se révèle, à la fois, un puissant inhibiteur de la dihydrofolate réductase humaine (DHFR) et un remède efficace contre la polyarthrite rhumatoïde et ce, malgré le fait qu'il ait été initialement synthétisé pour lutter contre le cancer. La Théophylline est une purine que les médecins prescrivent contre l'asthme. D'autres purines entrent dans la constitution de plusieurs nucléosides, tels que le Didanosine et l'Abacavir, actuellement utilisés comme antiviraux.

¹⁰ (a) Ding, S.; Gray, N. S.; Wu, X.; Ding, Q.; Schultz, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1594. (b) Raboisson, P.; Lugnier, C.; Muller, C.; Reimund, J. M.; Schultz, D.; Pinna, G.; Le Bec, A.; Basaran, H.; Desaubry, L.; Gaudiot, F.; Seloum, M.; Bourguignon, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 199. (c) Manikowski, A.; Verri, A.; Lossani, A.; Gebhardt, B. M.; Gambino, J.; Focher, F.; Spadari, S.; Wright, G. E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3919.

¹¹ (a) Pandey, A.; Volkots, D. L.; Seroogy, J. M.; Rose, J. W.; Yu, J.; Lambing, J. L.; Hutchaleelaha, A.; Hollenbach, S. J.; Abe, K.; Giese, N. A.; Scarborough R. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3772. (b) Antonello, A.; Hrelia, P.; Leonardi, A.; Marucci, G.; Rosini, M.; Tarozzi, A.; Tumiatti, V.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 28. (c) Bathini, Y.; Singh, I.; Harvey, P. J.; Keller, P. R.; Singh, R.; Micetich, R. G.; Fry, D. W.; Dobrusin, E. M.; Toogood, P. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3881.

¹² (a) Busch, A. E.; Suessbrich, H.; Kunzelmann, K.; Hipper, A.; Greger, R.; Waldegger, S.; Mutschler, E.; Lindemann, B.; Lang, F. *Pflügers Arch – Eur. J. Physiol.* **1996**, *432*, 760. (b) Fairbanks, L. D.; Rückemann, K.; Qiu, Y.; Hawrylowicz, C. M.; Richards, D. F.; Swaminathan, R.; Kirschbaum, B.; Simmonds, H. A. *Biochem. J.* **1999**, *342*, 143.

¹³ Shen, Z.; He, X.; Dai, J.; Mo, W.; Hu, B.; Sun, N.; Hu, X. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1665.

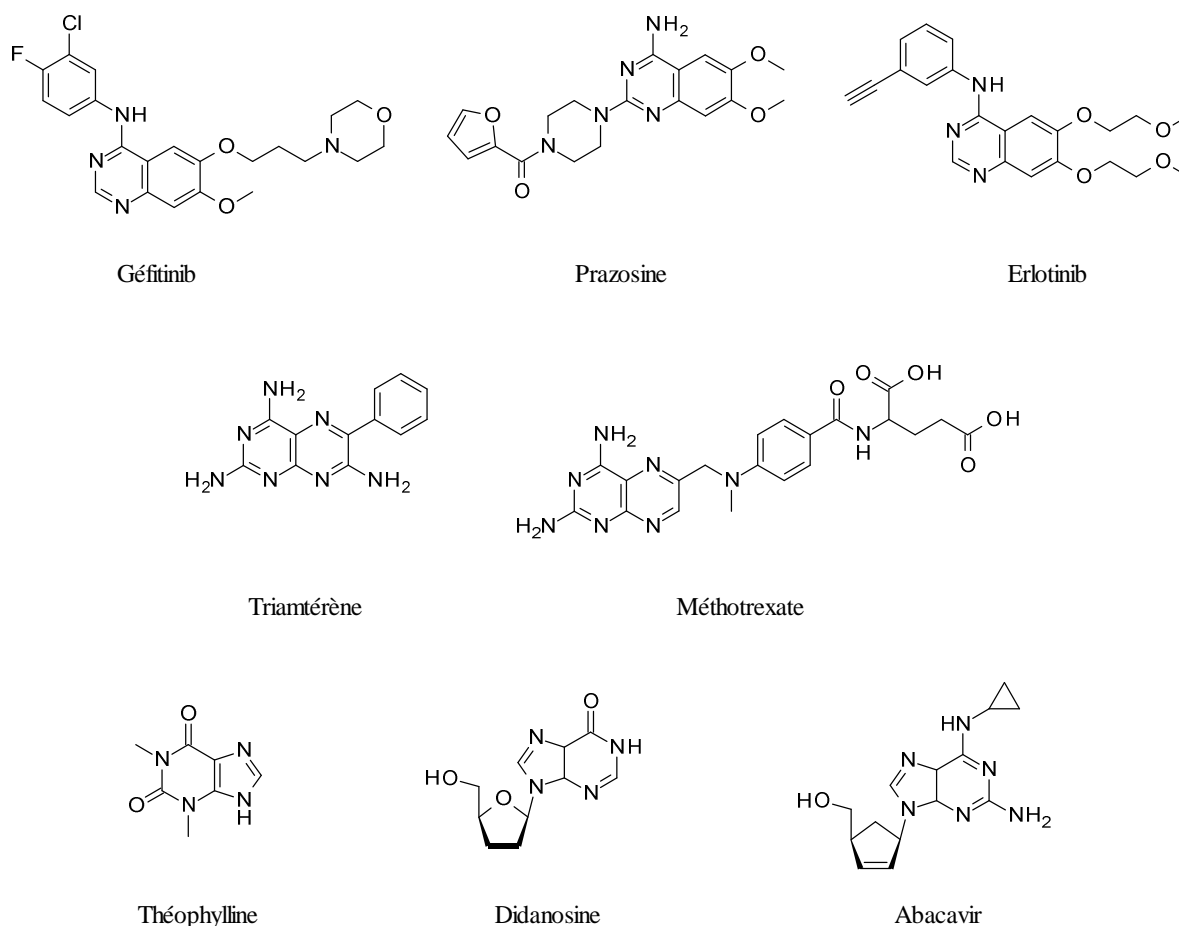


Figure 3. Exemple de médicaments possédant un noyau bicyclique azoté.

Le noyau pyridopyrimidine¹⁴ est, lui aussi, largement étudié par plusieurs équipes de recherches à travers le globe et se trouve, de ce fait, au centre d'un nombre important de programmes de découverte de nouveaux médicaments. Sachant qu'il existe quatre isomères possibles dans cette famille, leur classification est basée sur la position de l'atome d'azote dans le cycle pyridine.

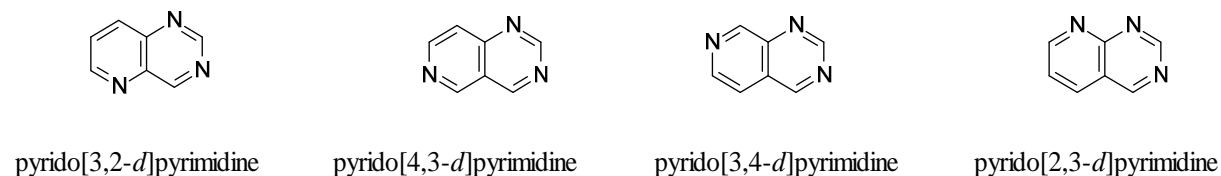


Figure 4. Les quatre isomères pyrido[*d*]pyrimidines.

¹⁴ (a) Quintela, J. M.; Peinador, C.; Botana, L.; Estevez, M.; Riguera, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1543. (b) Rosowsky, A.; Chen, H.; Fu, H.; Queener, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 59.

Les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines constituent le groupe de pyridopyrimidines le plus décrit dans la littérature, ce qui fait que ce système est associé à un très large éventail d'activités biologiques, à commencer par l'inhibition des kinases. En effet plusieurs familles de kinases présentent une particulière sensibilité aux pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, parmi elles figure les tyrosine kinases¹⁵ et en particulier les dihydrofolates réductases (DHFR),¹⁶ l'adénosine kinase,¹⁷ la kinase JAK,¹⁸ la kinase mTOR,¹⁹ les kinases Akt1 et Akt2,²⁰ les kinases Plks,²¹ les kinases PAKs,²² ainsi que les kinases CDKs.²³

Les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines sont également dotées d'une activité anti-tumorale,²⁴ anti-virale,²⁵ anti-bactérienne,²⁶ anti-hypertensive,²⁷ anti-inflammatoire,²⁸ enfin elles sont également décrites comme étant des antagonistes des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGlu).²⁹

¹⁵ (a) Trumpp-Kallmeyer, S.; Rubin, J. R.; Humblet, C.; Hamby, J. M.; Showalter, H. D. H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1752. (b) Le Corre, L.; Girard, A. L.; Aubertin, J.; Radvanyi, F.; Benoist-Lasselin, C.; Jonquoy, A.; Mugniery, E.; Legeai-Mallet, L.; Busca, P.; Le Merrer, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2164.

¹⁶ Gangjee, A.; Adair, O.; Queener, F. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2929.

¹⁷ (a) Lee, K.; Jiang, M.; Cowart, M.; Gfesser, G.; Perner, R.; Kim, K. H.; Gu, Y. G.; Williams, M.; Jarvis, M. F.; Kowaluk, E. A.; Stewart, A. O.; Bhagwat, S. S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2133. (b) Zheng, G. Z.; Lee, C. H.; Pratt, J. K.; Perner, R. J.; Jiang, M. Q.; Gomtsyan, A.; Matulenko, M. A.; Mao, Y.; Koenig, J. R.; Kim, K. H.; Muchmore, S.; Yu, H.; Kohlhaas, K.; Alexander, K. M.; McGaraughty, S.; Chu, K. L.; Wismer, C. T.; Mikusa, J.; Jarvis, M. F.; Marsh, K.; Kowaluk, E. A.; Bhagwat, S. S.; Stewart, A. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2071.

¹⁸ Chuaqui, C. E.; Huang, S.; Ioannidis, S.; Shi, J.; Su, M.; Su, Q. PCT, Int. Appl., WO 2010038060, *Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 429712.

¹⁹ (a) Duggan, H. M. E.; Leroux, F. G. M.; Malagu, K.; Martin, N. M. B.; Menear, K. A.; Smith, G. C. M. PCT, Int. Appl., WO 2008023161, *Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 308368. (b) Hummersone, M. G.; Gomez, S.; Menear, K. A.; Smith, G. C. M.; Malagu, K.; Duggan, H. M. E.; Cockcroft, X-L. F.; Hermann, G. J. PCT, Int. Appl., WO 2007060404, *Chem. Abstr.* **2007**, *153*, 286970.

²⁰ (a) Wu, Z.; Hartnett, J. C.; Neilson, L. A.; Robinson, R. G.; Fu, S.; Barnett, S. F.; Raymond E. J.; Jones, R. E.; Huber, H. E.; Hartmana, G. D.; Bilodeau, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1274. (b) Bilodeau, M. T.; Cosfrord, N. D. P.; Harnett, J. C.; Liang, J.; Manley, P. J.; Neilson, L. A.; Siu, T.; Wu, Z.; Li, Y. PCT, Int. Appl., WO 2006036395. *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 370118. (c) Bilodeau, M. T.; Chen, C.; Cosfrord, N. D. P.; Eastman, B. W.; Harnett, J. C.; Hu, E. H.; Manley, P. J.; Neilson, L. A.; Tehrani, L. R.; Wu, Z. PCT, Int. Appl., WO 2005100356. *Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 440429.

²¹ Reddy, E. P.; Reddy, M. V. R. PCT, Int. Appl., WO 2011075616. *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 123434.

²² Lichter, J.; Campbell, D.; Voll-Rath, B.; Duron, S. G. PCT, Int. Appl., WO 2011009097. *Chem. Abstr.* **2011**, *154*, 158486.

²³ Booth, R. J.; Dobrusin, E. M.; Josyula, V. P. V. N.; McNamara, D. J.; Toogood, P. L. PCT, Int. Appl., WO 200155147, *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 152817.

²⁴ (a) Kovacs, J. A.; Allegra, C. J.; Swan, J. C.; Parillo, J. E.; Chabner, B. A.; Masur, H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 430. (b) Gangjee, A.; Adair, O.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2447. (c) Gangjee, A.; Adair, O. O.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5074. (d) Grivsky, E. M.; Lee, S.; Sigel, C. W.; Duch, D. S.; Nichol, C. A. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 327.

²⁵ (a) Nasr, M. N.; Gineinah, M. M. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002**, *6*, 289. (b) Johns, B. A.; Velthuisen, E. J. PCT, Int. Appl., WO 2011075747. *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 123431.

²⁶ (a) Reck, F.; Alm, R.; Brassil, P.; Newman, J.; DeJonge, B.; Eyermann, C.J.; Breault, G.; Breen, J.; Comita-Prevoir, J.; Cronin, M. Davis, H.; Ehmann, D.; Galullo, V.; Geng, B.; Grebe, T.; Morningstar, M.; Walker, P.; Hayter, B.; Fisher, S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7834-7847. (b) Matsumoto, J.; Minami, S. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 74.

²⁷ Bennett, L. R.; Blankley, C. J.; Fleming, R. W.; Smith, R. D.; Tessman, D. K. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 382.

Les pyrido[4,3-*d*]pyrimidines quant à elles, sont proposées comme des inhibiteurs des tyrosines kinases, en particulier des EGFR³⁰ (Epidermal Growth Factor Receptor) et comme des anti-tuberculeux,³¹ alors que les pyrido[3,4-*d*]pyrimidines sont elles connues pour être de puissants inhibiteurs des tyrosines kinases,³² des kinases MAP p38,³³ ainsi que des matrices métalloprotéinases-13 (MMP-13).³⁴ Enfin, les pyrido[3,2-*d*]pyrimidines sont utilisées comme antibiotiques,³⁵ immunosuppresseurs,³⁶ anti-HCV³⁷ et inhibiteurs des tyrosines kinases,³⁸ sachant qu'une grande partie de leur potentiel en matière d'inhibition des kinases reste à découvrir.

²⁸ Ghilsoo, N.; Cheol, M. Y.; Euikyung, K.; Chung, K. R.; Joong, H. K.; Jung, H. S.; Sung, H. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 611.

²⁹ Wendt, J. A.; Deeter, S. D.; Bove, S. E.; Knauer, C. S.; Brooker, R. M.; Augelli-Szafran, C. E.; Schwarz, R. D.; Kinsora, J. J.; Kilgore, K. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5396.

³⁰ (a) Thompson, A. M.; Bridges, A. J.; Fry, D. W.; Kraker, A. J.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3780. (b) Thompson, A. M.; Murray, D. K.; Elliott, W. L.; Fry, D. W.; Nelson, J. A.; Showalter, H. D. H.; Roberts, B. J.; Vincent, P. W.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3915.

³¹ Rajesh, S. M.; Kumar, R. S.; Libertsen, L. A.; Perumal, S.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3012.

³² (a) Rewcastle, G. W.; Palmer, B. D.; Thompson, A. M.; Bridge, A. J.; Cody, D. R.; Zhou, H.; Fry, D. W.; McMichael, A.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1823. (b) Rewcastle, G. W.; Murray, D. K.; Elliott, W. L.; Fry, D. W.; Howard, C. T.; Nelson, J. M.; Roberts, B. J.; Vincent, P. W.; Showalter, H. D. H.; Winters, R. T.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 742.

³³ (a) Dewdney, N. J.; Goldstein, D. M. PCT Int. Appl. WO 2004091625, *Chem. Abstr.* **2004**, 151, 289179. (b) Goldstein, D. M.; Soth, M.; Gabriel, T.; Dewdney, N.; Kuglstatler, A.; Arzeno, H.; Chen, J.; Bingenheimer, W.; Dalrymple, S. A.; Dunn, J.; Farrell, R.; Frauchiger, S.; La Fargue, J.; Ghate, M.; Graves, B.; Hill, R. J.; Li, F.; Litman, R.; Loe, B.; McIntosh, J.; McWeeney, D.; Papp, E.; Park, J.; Reese, H.F.; Roberts, R. T.; Rotstein, D.; Pablo, B. S.; Sarma, K.; Stahl, M.; Sung, M.-L.; Suttman, R. T.; Sjogren, R. B.; Tan, Y.; Trejo, A.; Welch, M.; Weller, P.; Wong, B. R.; Zecic, H. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2255.

³⁴ Li, J. J.; Nahra, J.; Johnson, A. R.; Bunker, A.; O'Brien, P.; Yue, W.; Ortwine, D. F.; Man, C.; Baragi, V.; Kilgore, K.; Dyer, R. D.; Han, H. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 835.

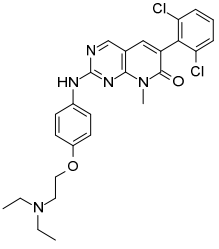
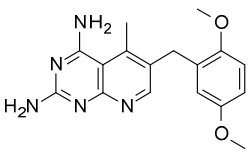
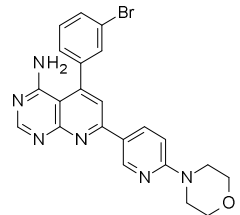
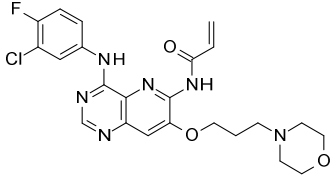
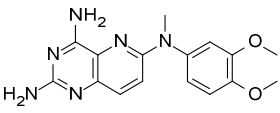
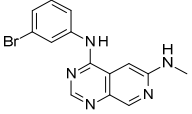
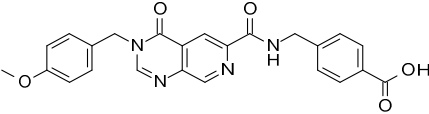
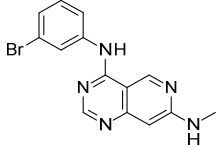
³⁵ Pouliot, M.; Lefranc, D. G. C. F.; Quaranta, L.; Lamberth, C.; Srinivas, N. PCT Int. Appl. WO 2011104183, *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 380363.

³⁶ De Jonghe, S. D.; Dolusic, E.; Gao, L.; Herdewijn, P.; Pfeleiderer, W. PCT Int. Appl. WO 2006069805, *Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 124598.

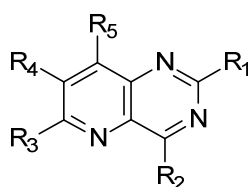
³⁷ (a) Bondy, S.; Watkins, W.; Chong, L.; Herdewijn, P.; Jonghe, S. D. PCT Int. Appl. WO 2008077650, *Chem. Abstr.* **2008**, *149*, 128859. (b) Herdewijn, P.; Jonghe, S. D.; Watkins, W.; Chong, L.; Zhang, J. PCT Int. Appl. WO 2008009076, *Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 191956. (c) Lazerwith, S. E.; Bahador, G.; Canales, E.; Cheng, E.; Chong, G.; Clarke, L.; Doerffler, M. O.; Eisenberg, E. E. J.; Hayes, J.; Lu, B.; Liu, Q.; Matles, M.; Mertzman, M.; Mitchell, M. L.; Morganelli, P.; Murray, B. P.; Robinson, M.; Strickley, R. G.; Tessler, M.; Tirunagari, N.; Wang, J.; Wang, Y.; Zhang, J. R.; Zheng, X.; Zhong, W.; Watkins, W. *J. Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 715.

³⁸ Smaill, J. B.; Rewcastle, G. W.; Loo, J. A.; Greis, K. D.; Chan, O. H.; Reyner, E. L.; Lipka, E.; Showalter, H. D. H.; Vincent, P. W.; Elliott, W. L.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1380.

Tableau 1. Exemples d'activités biologiques de pyridopyrimidines relevées dans la littérature.

Echafaudages	Exemples		
Pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidines	<p>Inhibiteurs de tyrosine kinases</p> 	<p>Inhibiteurs de DHFR et activité antitumorale</p> 	<p>Inhibiteur d'adénosine kinase</p> 
Pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidines			
Pyrido[3,4- <i>d</i>]pyrimidines		<p>Inhibiteur de MMP</p> 	
Pyrido[4,3- <i>d</i>]pyrimidines			

Dans le cadre d'un vaste programme de recherche en chimie médicinale, nous avons fixé comme objectif, pour cette thèse, l'élaboration de puissants inhibiteurs de kinases, actifs à des concentrations de l'ordre du nano-molaire. Pour atteindre notre objectif, nous avons décidé de bâtir une chimiothèque qui nous permettrait de comprendre au mieux la relation structure-activité, existant entre les kinases ciblées et le noyau pyrido[3,2-*d*]pyrimidine, ce noyau présentant l'avantage d'avoir cinq sites qui peuvent être sujet à de possibles substitutions.

**Figure 5.** Positions substituables sur la pyrido[3,2-*d*]pyrimidine.

II - PRINCIPALES VOIES DE SYNTHÈSE DES PYRIDO[3,2-*d*]PYRIMIDINES

Pour faciliter la lecture de ce manuscrit, les produits qui sont déjà décrits dans la littérature seront référencés en utilisant la dénomination : **L1**, **L2**, **L3**,...etc, tandis que ceux que nous avons synthétisés au cours de ce travail seront numérotés : **1**, **2**, **3**,...etc.

La synthèse des pyrido[3,2-*d*]pyrimidines peut se concevoir selon deux méthodes différentes, qui se distinguent par le motif hétérocyclique de départ à savoir pyridine ou pyrimidine.

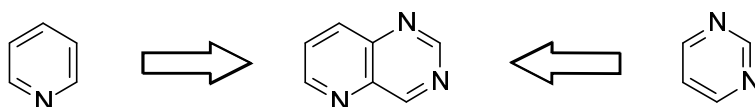


Figure 6. Points de départ pour la synthèse d'un noyau pyrido[3,2-*d*]pyrimidine.

II.1 - A partir de noyaux pyrimidines

Irwin et Wibberley³⁹ furent les premiers à décrire la préparation de pyrido[3,2-*d*]pyrimidines à partir de dérivés pyrimidiniques. Ils ont ainsi développé plusieurs stratégies de synthèse pour produire des pyrido[3,2-*d*]pyrimidines trisubstituées et tétrasubstituées. La première méthode se subdivise en deux étapes :

- 1) Une réaction entre le 5-aminouracile **L1** ou la 5-amino-2,4-diméthoxypyrimidine **L2** et l'éthoxyméthylèncyanoacétate d'éthyle ou l'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle.
- 2) Une cyclisation intramoléculaire à 220°C.

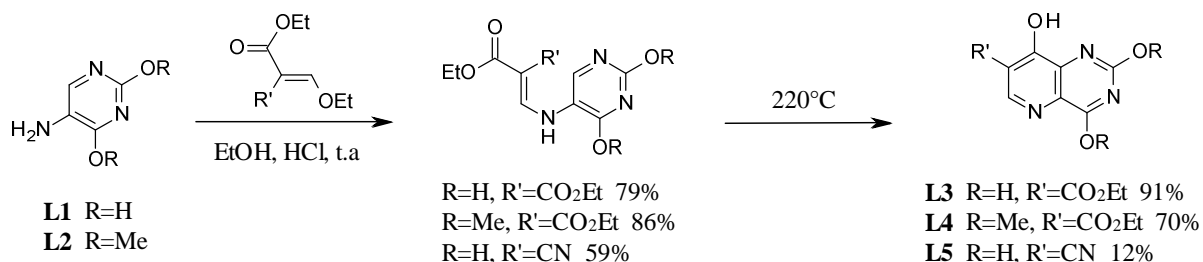


Schéma 1.

³⁹ Irwin, W.; Wibberley, D. G. *J. Chem. Soc.* **1967**, 1745.

La deuxième méthode se résume en une simple addition de Michael de **L1** ou **L2** sur le crotonaldéhyde, suivie d'une cyclisation intramoléculaire au reflux de l'acide acétique.

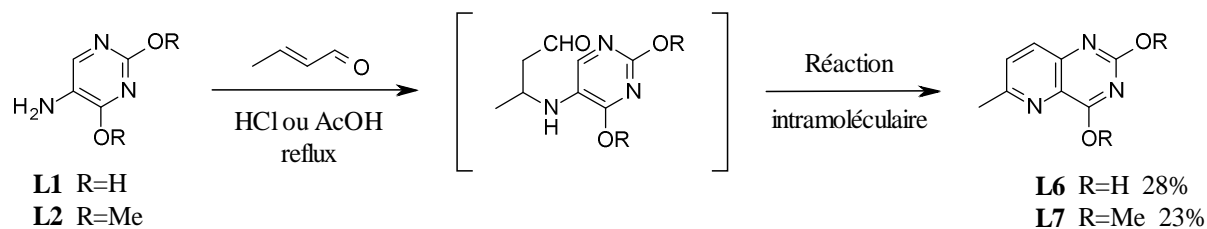


Schéma 2.

Contrairement aux deux précédentes, les troisième et quatrième méthodes ont comme point de départ le 5-amino-1,3-diméthyluracile **L8**. Le produit **L9** est, pour sa part, obtenu selon la même voie de synthèse que celle mise en œuvre pour accéder aux produits **L3**, **L4** et **L5**.

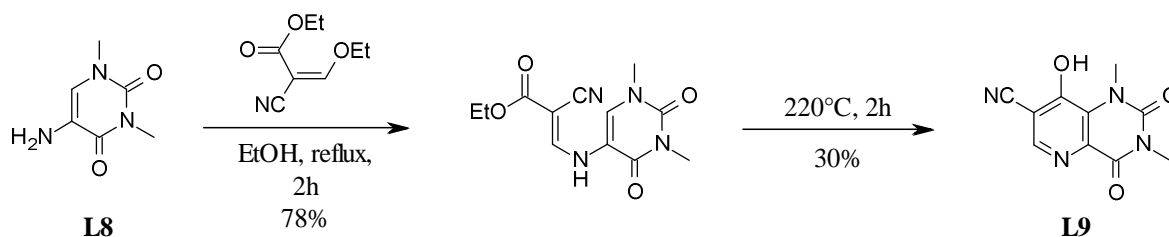


Schéma 3.

Quant au produit **L10**, il est synthétisé par une réaction entre **L8** et le malonate d'éthyle, suivie par une cyclisation au reflux de l'acide acétique.

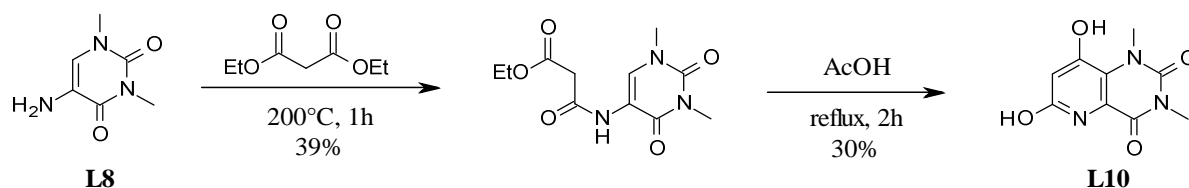


Schéma 4.

Une dizaine d'années plus tard, Srinivasan et Broom⁴⁰ ont décrit la préparation de la pyrido[3,2-d]pyrimidine trichlorée **L13** à partir du 5-aminouracile **L1**, en se basant sur la méthode d'Irwin et Wibberley. Dans ce cas, le remplacement de

⁴⁰ Srinivasan, A.; Broom, A. D. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 435.

l'éthoxyméthylèncyanoacétate d'éthyle par une quantité stœchiométrique d'acétylènedicarboxylate de diméthyle permet d'aboutir avec succès au composé **L12**. La chloration de ce dernier en présence du couple $\text{POCl}_3/N,N$ -diméthylaniline conduit au composé souhaité **L13**, avec un rendement global de 40% .

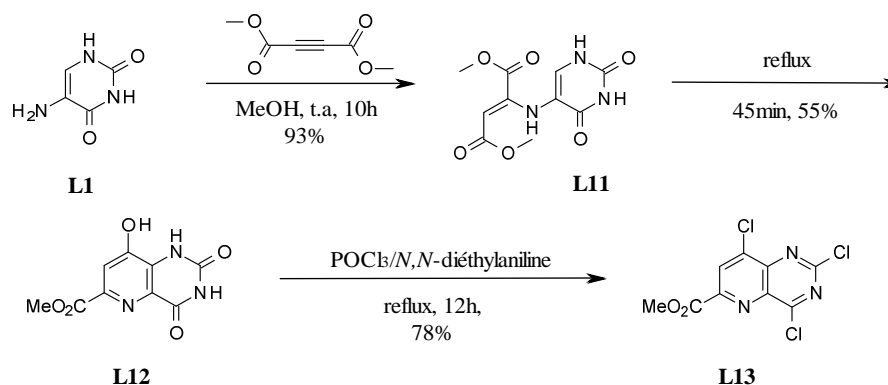
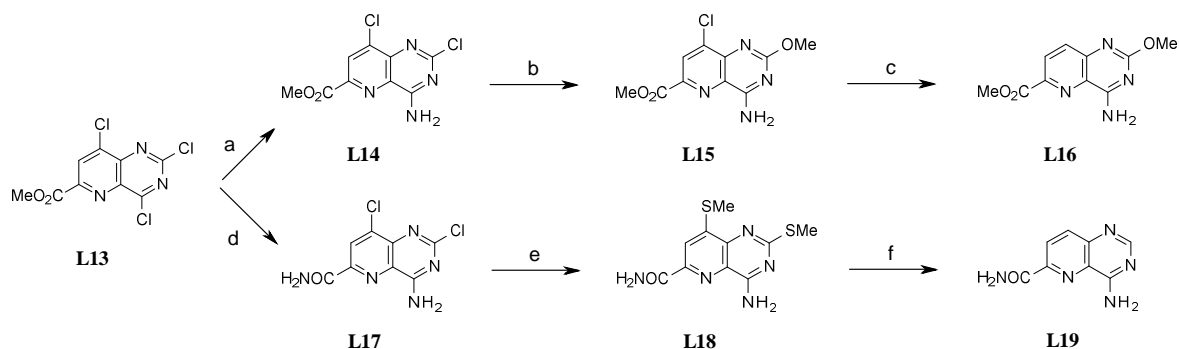


Schéma 5.

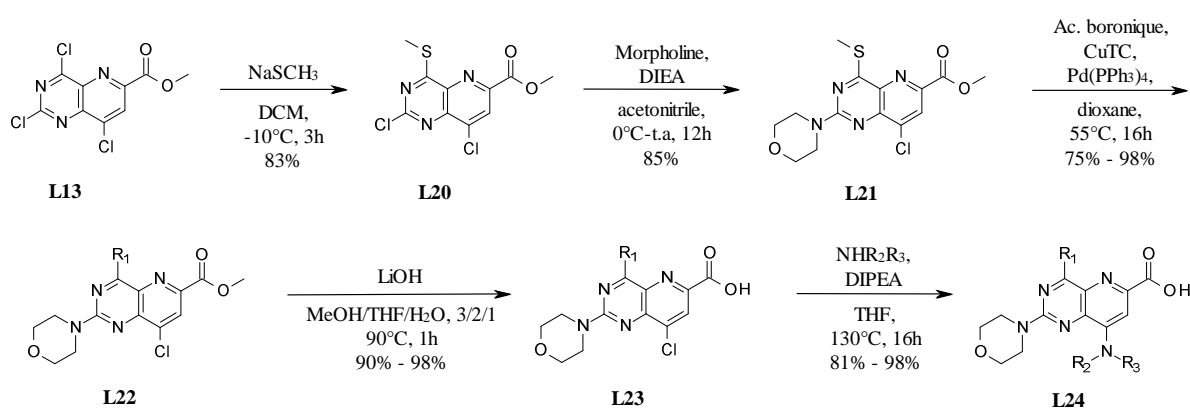
Le produit **L13** ainsi synthétisé est engagé dans une amination régiosélective de la position 4, une méthanolyse en position 2 et, enfin, une déchloration en position 8, permettant l'obtention de la 4-amino-6-(carbométhoxy)-2-méthoxypyrido[3,2-*d*]pyrimidine **L16** trisubstituée en position 2, 4 et 6. En parallèle, l'ester méthylique en position 6 de ce même produit **L13** est transformé en motif carboxamido et le chlore en position 4 en groupement amino avec un rendement de 68% et ce, grâce à un traitement par une solution saturée d'ammoniac dans le méthanol. Le remplacement des deux atomes de chlore en position 2 et 8 du produit **L17** par des entités du type méthylsulfanyle *via* deux $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ puis la réduction par le nickel de Raney conduit à la 4-amino-6-(carboxamido)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **L19**.



Conditions : a) 1,4-Dioxane/ $\text{NH}_3(\text{g})$, t.a, 3h, 76%; b) MeOH/Na , t.a, 15h, 68%; c) Pd/C , DMF, 42 psi, 10h, 55%; d) $\text{MeOH}/\text{NH}_3(\text{aq})$, t.a, 12h, 68%, e) NaSMe , DMSO, t.a, 1h, 77%; f) Ni-Raney , DMF, reflux, 3h, 49%.

Schéma 6.

Récemment, l'équipe de Quattropani⁴¹ s'est inspirée de la stratégie de synthèse mise au point par Srinivasan et Broom, pour élaborer de puissants inhibiteurs des kinases PI3Ks (phosphoinositide-3-kinases), à partir de l'intermédiaire clé **L13**. En effet une fois synthétisé, cet intermédiaire réagit avec le thiométhylate de sodium, pour remplacer le chlore en position 4 par un groupement méthylsulfanyle, puis avec la morpholine *via* une amination régiosélective en position 2. Les étapes suivantes consistent, d'abord, en un couplage pallado-catalysé de type Liebeskind-Srogl sur le carbone en position 4, suivie d'une hydrolyse de l'ester en position 6 avec de l'hydroxyde de lithium, une amination en position 8 permettant enfin d'accéder aux produits **L24**.



D'autres voies de synthèse commencent par la même S_NAr , l'ordre de la séquence d'amination et du couplage pallado-catalysé étant toutefois inversé par rapport à la première méthode. Après déshalogénéation en position 8, les produits finaux **L28** sont obtenus par saponification de l'ester. Les composés **L29** sont, quant à eux, synthétisés *via* un couplage pallado-catalysé de type Suzuki-Miyaura sur la molécule **L22**, en lieu et place de la déshalogénéation, suivie d'une saponification.

⁴¹ (a) Montagne, C.; Bombrun, A.; Bouscary-Desforages, G.; Quattropani, A.; Gaillard, P. PCT Int. Appl. WO 2010091996, *Chem. Abstr.* **2010**, 153, 311268. (b) Bouscary-Desforages, G.; Bombrun, A.; Augustine, J.; Bernardinelli, G.; Quattropani, A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4586.

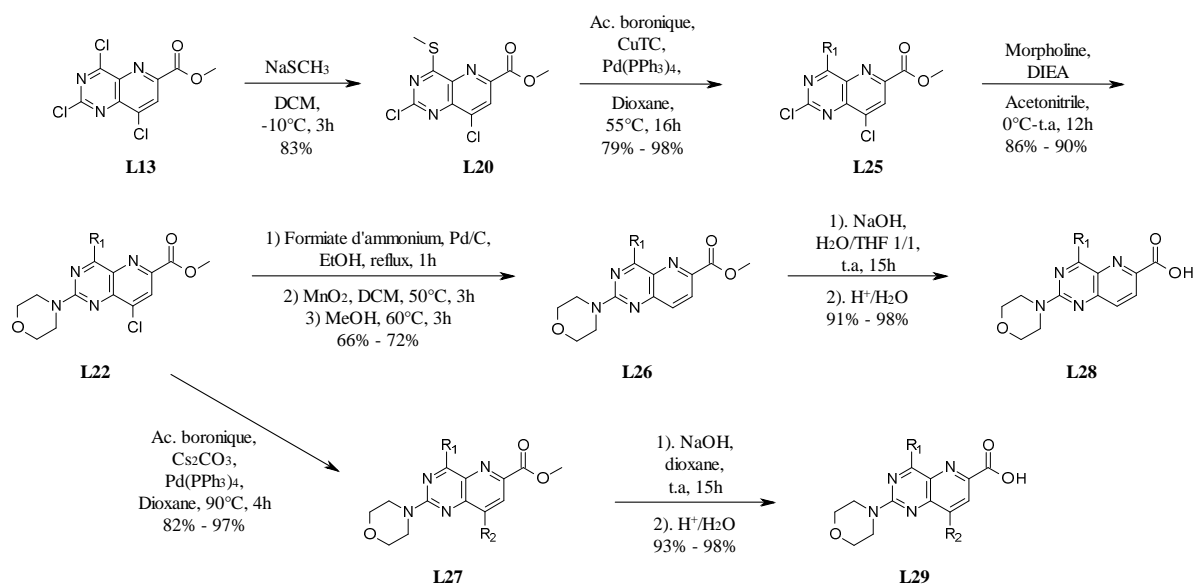
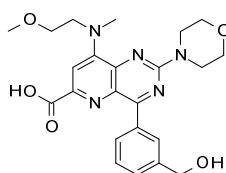


Schéma 8.

Nous avons récapitulé, ci-dessous, l'ensemble des réactions utilisées pour fonctionnaliser l'intermédiaire **L13**, en faisant abstraction de l'ordre chronologique des substitutions :

- Sur la position *C*-2 : amination sélective au moyen de la morpholine.
- Sur la position *C*-4 : S_NAr avec du méthanthiolate de sodium, suivie d'une autre S_NAr ou d'un couplage pallado-catalysé de type Liebeskind-Srogl.
- Sur la position *C*-6 : hydrolyse par de l'hydroxyde de lithium ou de sodium.
- Sur la position *C*-8 : hydrogénation avec du palladium sur charbon, ou S_NAr, ou couplage pallado-catalysé de type Suzuki-Miyaura.

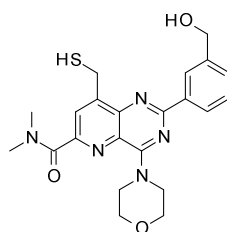
Comme déjà mentionné, les produits synthétisés par Quattropani et ses collaborateurs ont montré une excellente activité inhibitrice des kinases PI3Ks, le plus puissant d'entre eux, **L24a**, possédant une IC₅₀ de 8 nM.



L24a

Figure 7. 6-(Carboxy)-4-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-8-[2-méthoxyéthyl(méthyl)amino]-2-morpholinopyrido[3,2-*d*]pyrimidine **L24a**.

La même équipe⁴² a, plus tard, repris une stratégie de synthèse analogue, mais avec des changements concernant les molécules recherchées. La plus importante de ces modifications réside dans le positionnement de la morpholine. Elle a été placée cette fois en position 4, au lieu de la position 2, ce qui a causé une nette diminution de l'activité, voire dans certains cas une perte totale de cette activité. Le produit le plus intéressant dans cette famille s'avère le **L30**, puisqu'il est doté d'une IC₅₀ de 140 nM.



L30

Figure 8. 2-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-6-*N,N*-diméthylcarboxamido-4-morpholino-8-(sulfanylméthyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **L30**.

En 2011, un groupe de chercheurs appartenant à la compagnie américaine Genentech^{43a} (Genetic Engineering Technology) s'est appuyé sur les travaux réalisés par Irwin et Wibberley, pour développer l'une des stratégies de synthèse les plus efficaces permettant d'accéder aux pyrido[3,2-*d*]pyrimidines trisubstituées en positions 2, 4 et 6. Cette synthèse commence par la réduction du 5-nitouracile **L31** en 5-aminouracile **L1**, suivie par une addition de Michael de **L1** sur le crotonaldéhyde pour obtenir la 6-méthyl-*1H*-pyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-dione **L32**. La position 6 de **L32** est ensuite oxydée *via* la réaction de Polonovski,^{43b} pour transformer le méthyle en un motif méthylène alcoxycarbonyle. L'étape suivante est une chloration classique par du POCl₃, avec pour résultat l'obtention de l'intermédiaire clé **L34**. Ce dernier est alors fonctionnalisé de la manière suivante :

⁴² (a) Pomel, V.; Gaillard, P.; Bouscary-Desforges, G.; Quattropiani, A.; Montagne, C. PCT Int. Appl. WO 2010037765, *Chem. Abstr.* **2010**, 152, 454130. (b) Bouscary-Desforges, G.; Bombrun, A.; Augustine, J.; Bernardinelli, G.; Quattropiani, A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 243.

⁴³ (a) Castanedo, G.; Chan, B.; Lucas, M. C.; Safina, B.; Sutherlin, D. P.; Sweeney, Z. K. PCT Int. Appl. WO 2011101429, *Chem. Abstr.* **2011**, 155, 380355. (b) Koenig, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4045.

- Amination de la position C-4 au moyen de la morpholine.
- Réduction de l'ester en position C-6, l'alcool engendré réagissant avec le *N*-bromosuccinimide pour être transformé en dérivé bromé, qui est ensuite substitué par diverses amines.
- Introduction sur la position C-2 de plusieurs entités hétéroaryles ou aminohétéroaryles, *via* des couplages pallado-catalysés de type Suzuki-Miyaura ou Buchwald-Hartwig.

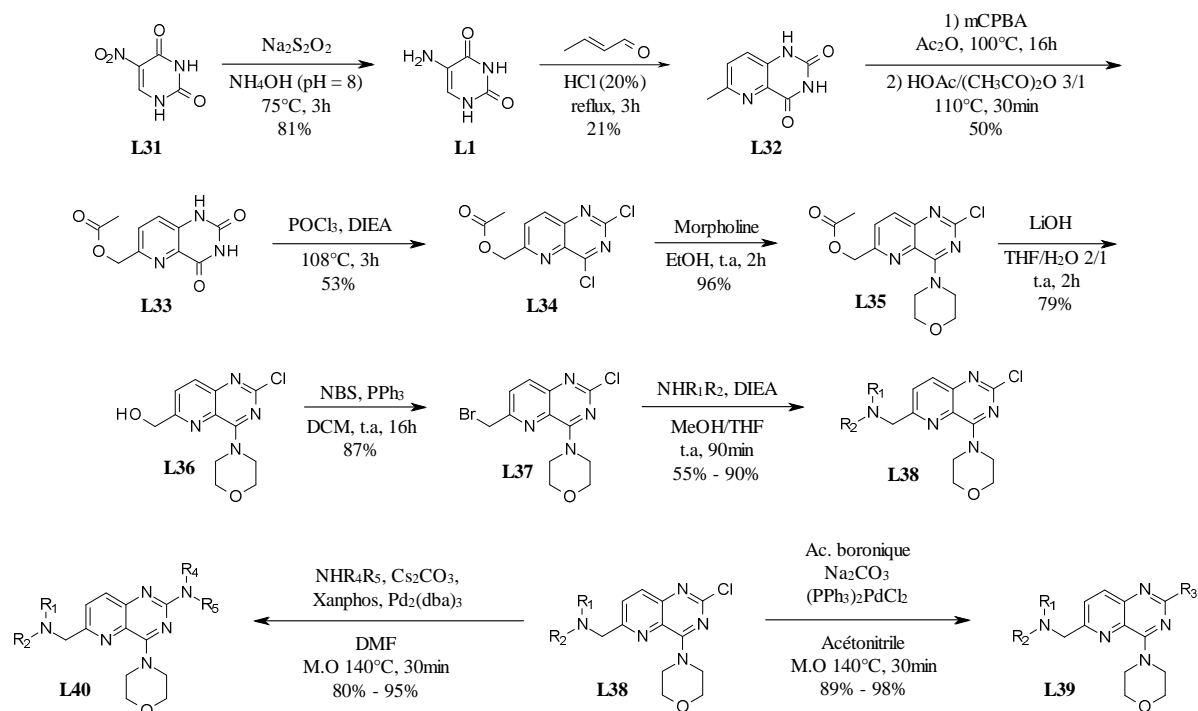


Schéma 9.

Contrairement aux produits appartenant à la famille **L40**, ceux de la série **L39** sont de puissants inhibiteurs des kinases PI3Ks. En effet plusieurs d'entre eux sont dotés d'une IC_{50} inférieure à 10 nM, le produit **L39a** s'avérant le plus performant, puisque possédant une IC_{50} de 0.84 nM.

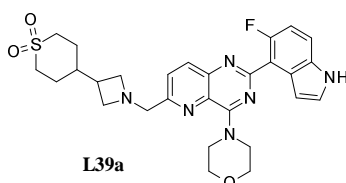
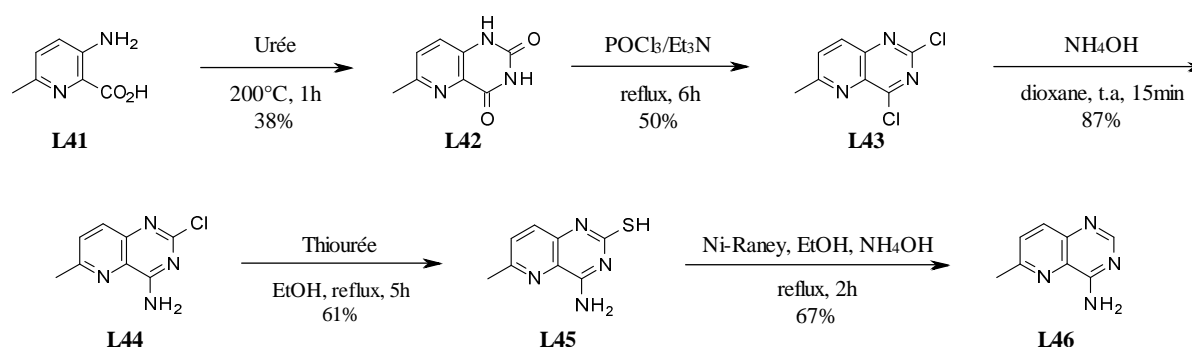


Figure 9. 2-(5-Fluoro-1*H*-indol-4-yl)-4-morpholino-6-(méthylazétidin-3-yl]thiane 1,1-(dioxo)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **L39a**.

II.2 - A partir de noyaux pyridines

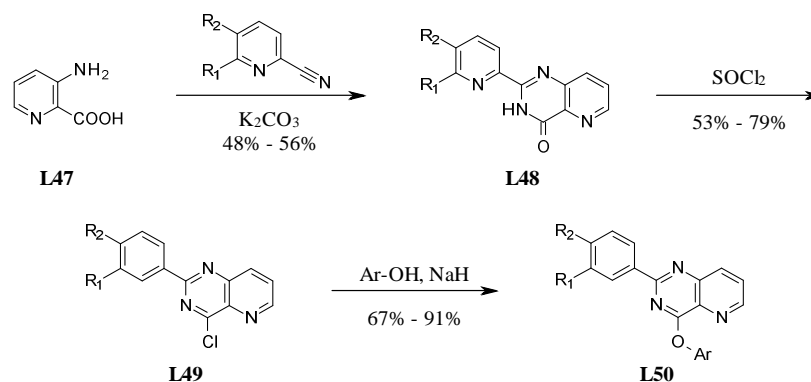
En 1956, Oakes et Rybon⁴⁴ ont rapporté la première approche synthétique de pyrido[3,2-*d*]pyrimidines et ce, au départ de l'acide 3-amino-6-méthylpicolinique **L41**. La préparation de la 2,4-dichloro-6-méthylpyrido[3,2-*d*]pyrimidine **L43** fait appel à la condensation de l'acide **L41** avec l'urée à 200°C suivie d'une double chloration de la 2,4-dione **L42**. La réactivité du composé **L43** vis-à-vis des S_NAr a été ensuite étudiée, ce qui a permis l'introduction de groupements amines et thiols respectivement en positions 4 et 2. Enfin, la désulfuration du composé **L45** en présence de nickel de Raney conduit à la 4-amino-6-méthylpyrido[3,2-*d*]pyrimidine **L46** avec un rendement de 67% .

**Schéma 10.**

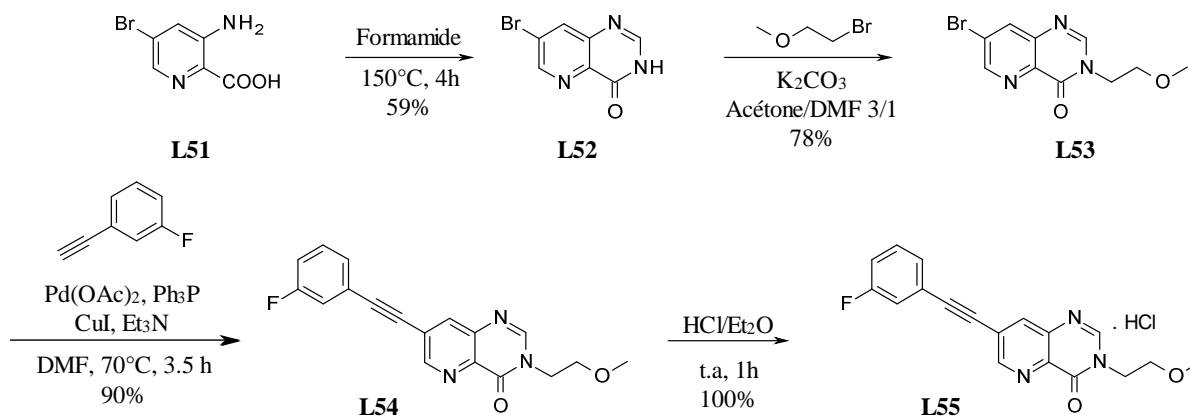
Dans le but de développer de nouveaux antibiotiques, Pouliot et ses collaborateurs,⁴⁵ à l'instar de l'équipe d'Oakes, ont utilisé un dérivé de l'acide picolinique, à savoir l'acide 3-aminopicolinique **L47**. Ils ont ainsi mis au point une stratégie de synthèse qui permet d'accéder à des pyrido[3,2-*d*]pyrimidines disubstituées en position 2 et 4. La synthèse en question débute par la réaction du produit **L47** avec diverses cyanopyridines, suivie par la chloration des composés **L48** préalablement générés. Cette synthèse prend fin par le remplacement du chlore par plusieurs entités phénoliques *via* une S_NAr en milieu basique.

⁴⁴ Oakes, V.; Rydon, H. N. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4433.

⁴⁵ Pouliot, M.; Lefranc, D. G. C. F.; Quaranta, L.; Lamberth, C.; Srinivas, N. *PCT Int. Appl. WO 2011104183, Chem. Abstr.* **2011**, 155, 380363.

**Schéma 11.**

Hardy et *al.*⁴⁶ ont mis au point deux méthodes différentes pour synthétiser des pyrido[3,2-*d*]pyrimidines, la première d'entre elles permettant l'accès à des produits disubstitués en position 3 et 7. Elle se résume en une condensation entre l'acide 3-amino-5-bromopicolinique **L51** et le formamide qui joue le rôle de solvant et de réactif. Le composé **L52** résultant subit, ensuite, une alkylation sur l'azote en position 3, suivie d'un couplage pallado-catalysé de type Sonogashira sur le carbone en position 7. Cette stratégie de synthèse perd malheureusement tout intérêt étant donné le coût élevé du produit **L51**, en effet 1g de ce produit coûte aujourd'hui entre 670 et 960 dollars.

**Schéma 12.**

La deuxième méthode se différencie de la première par la substitution, outre des positions 3 et 7 du sommet 2 du noyau pyridopyrimidine. Le point de départ reste le même, à savoir l'acide 3-amino-5-bromopicolinique **L51**, mais, en lieu et place d'une cyclisation,

⁴⁶ Hardy, L. W.; Heffernan, M. L. R.; Wu, F. X.; Spear, K. L.; Saraswat, L. D. PCT Int. Appl. WO 2011075699, *Chem. Abstr.* **2011**, 155, 93884.

l'acide est d'abord transformé en amide **L57**, puis en bisamide **L58** par réaction avec l'acide 2-méthoxypropanoïque. Le noyau pyridopyrimidine est ensuite obtenu au moyen d'une cyclisation intramoléculaire en milieu basique. La dernière étape de cette méthode consiste en un couplage pallado-catalysé de type Sonogashira sur le carbone en position 7.

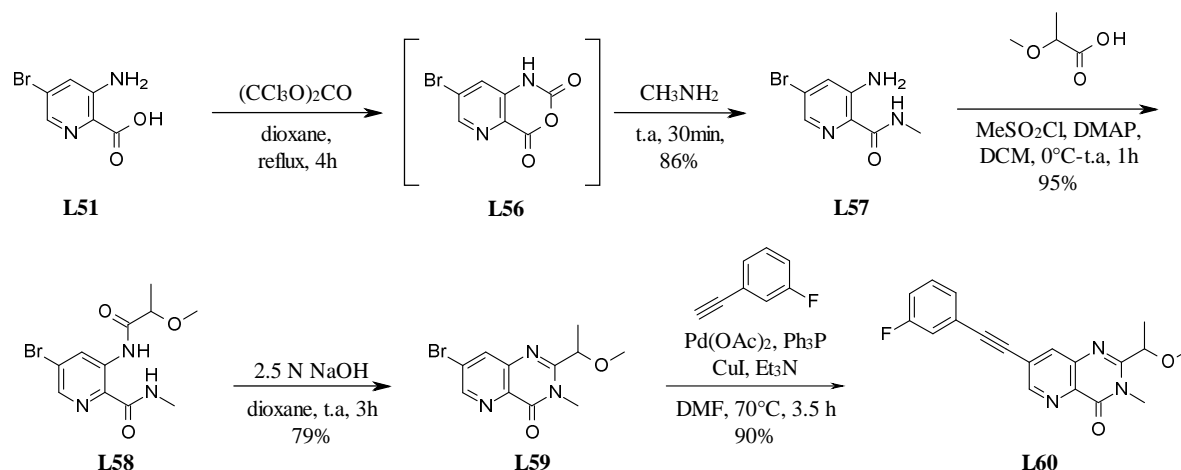


Schéma 13.

A noter que les produits **L55** et **L60** sont des antagonistes des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGlu) et peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention de pathologies neurologiques aigus et/ou chroniques tels que la psychose, la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer et les troubles de la mémoire.

L'équipe de De Jonghe fait partie des groupes de recherches les plus impliqués dans l'étude des systèmes pyrido[3,2-*d*]pyrimidiniques, puisqu'en effet leur travaux ont donné lieu à cinq brevets. Les deux premiers ont été publiés en 2006, le troisième et le quatrième en 2008 et le dernier est paru en 2009. Nous nous attarderons ici sur quelques exemples de stratégies de synthèse décrites dans le cinquième brevet.⁴⁷ Diverses pyrido[3,2-*d*]pyrimidines fonctionnalisées en position 2, 4 et 6 ont été générées à partir du 6-chloro-3-nitro-pyridine-2-carbonitrile **L61**, disponible sur le marché. Un couplage pallado-catalysé de type Suzuki-Miyaura en position 6, la réduction du groupement nitro en position 3, la transformation du groupement nitrile en amide en position 2, ainsi que la cyclisation en présence de thiophosgène donne accès à la dione **L64**. La chloration classique de cette dernière, suivie d'une amination régiosélective en position 4 et d'un couplage pallado-catalysé de type

⁴⁷ De Jonghe, S. C. A.; Dolusic, E.; Gao, L. J.; Herdewijin, P. A. M. M.; Pfeleiderer, W.E. PCT Int. Appl. WO 2009003669, *Chem. Abstr.* **2009**, 150, 121678.

Suzuki-Miyaura en position 2, permet d'atteindre les produits recherchés **L67**, sachant que les mêmes séquences mais inversées conduisent aux composés **L69**.

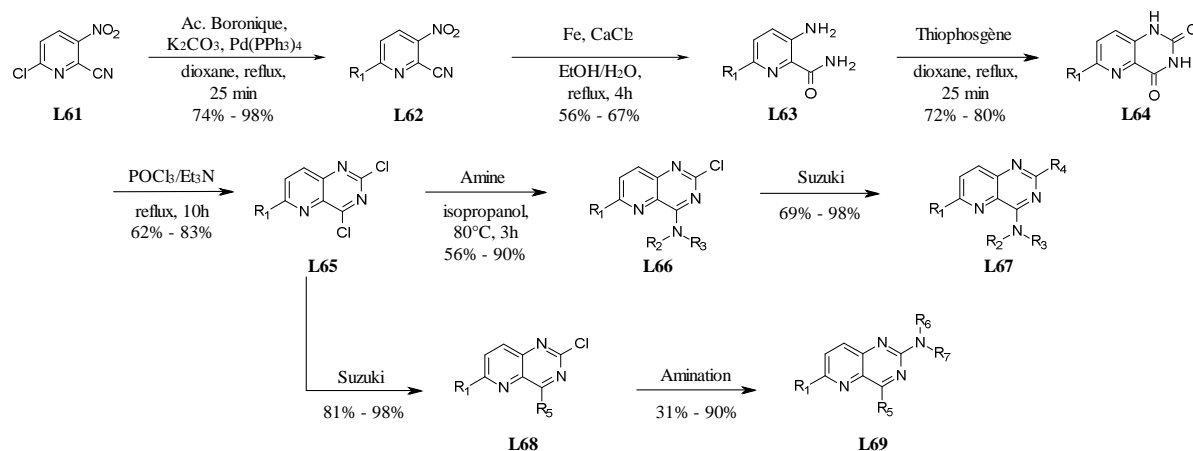


Schéma 14.

Une autre stratégie de synthèse adoptée par cette équipe permet de générer le motif pyridopyrimidine, *via* une cyclisation entre l'intermédiaire **L70** et le chlorhydrate de guanidine.

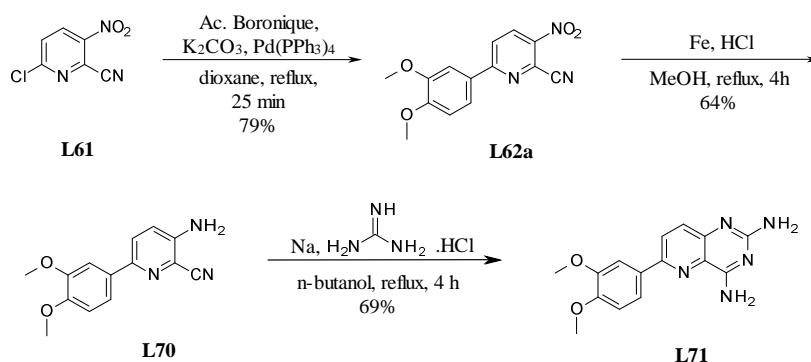


Schéma 15.

En 2011, le groupe d'Engelhard⁴⁸ a développé, au départ du 6-chloro-3-nitro-pyridine-2-carbonitrile **L61**, l'une des stratégies de synthèse les plus efficaces pour obtenir des pyrido[3,2-d]pyrimidines disubstituées en positions 4 et 6. En effet, l'hydrolyse du nitrile **L61** permet d'accéder au 6-chloro-3-nitro-pyridine-2-carboxamide **L72**, dont le traitement par du fer au reflux d'éthanol conduit au 3-amino-6-chloro-pyridine-2-carboxamide **L73**.

⁴⁸ Engelhardt, H.; Kofink, C.; Mc Connell, D. PCT Int. Appl. WO 2011131741, *Chem. Abstr.* **2011**, 155, 615358.

La cyclisation de **L73** au reflux de l'orthoformate de triéthyle, suivie d'une chloration classique, fournit la 4,6-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **L75**. Cet intermédiaire est enfin engagé :

- 1) dans une amination régiosélective en position 4,
- 2) dans un couplage pallado-catalysé de type Suzuki-Miyaura en position 6.

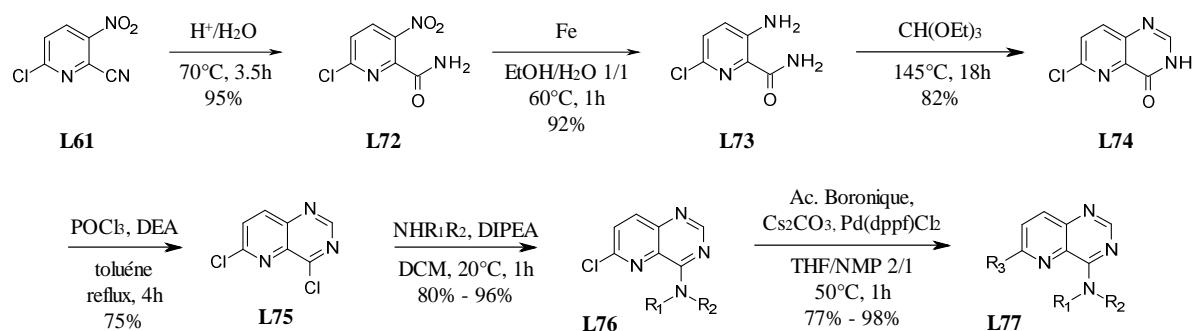
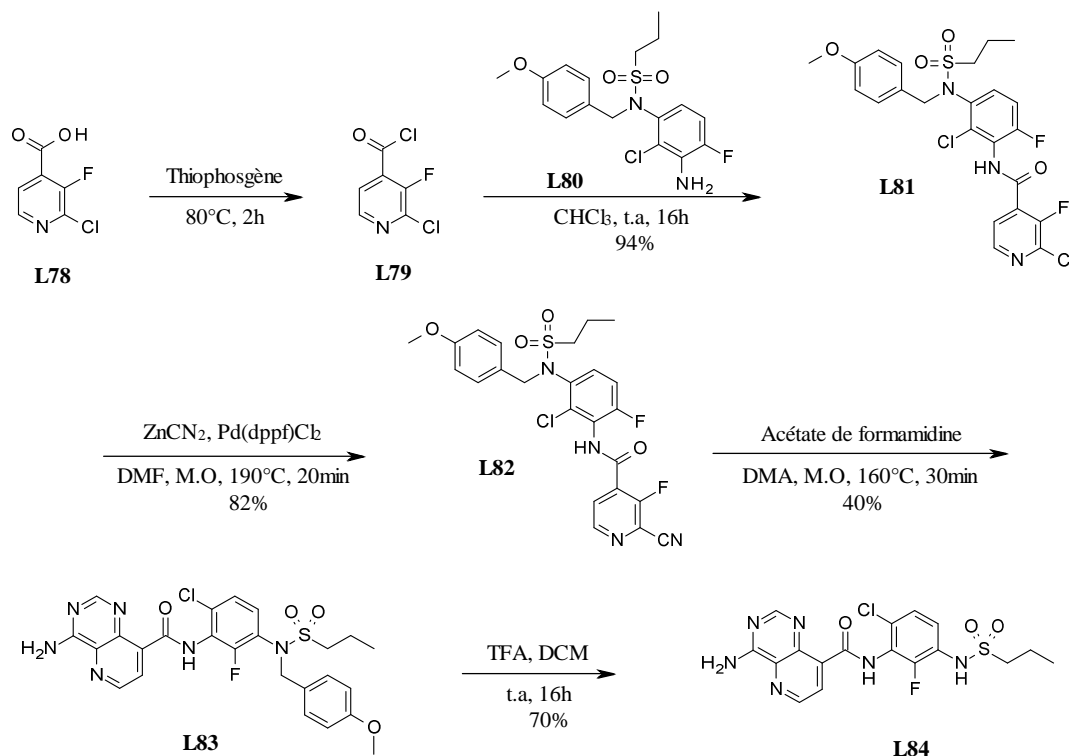


Schéma 16.

Récemment, Aliagas et ses collaborateurs⁴⁹ ont décrit la synthèse d'une pyrido[3,2-*d*]pyrimidine disubstituée en positions 4 et 8 à partir d'un dérivé du 3-fluoropyridine-2-carbonitrile **L82**. Cet intermédiaire est préparé à partir de l'acide 2-chloro-3-fluoroisonicotinique **L78**. La fonction acide de ce dernier est transformée en chlorure d'acyle, qui subit une réaction d'amidation avec le *N*-(3-amino-2-chloro-4-fluoro-phényl)-*N*-[(4-méthoxyphényl)méthyl]propane-1-sulfonamide **L80**, le chlore en position 2 du noyau pyridine étant ensuite remplacé par un groupement nitrile. Enfin le noyau pyridopyrimidine est généré grâce à une cyclisation entre **L82** et l'acétate de formamidine dans du *N,N*-diméthylacétamide et ce, sous irradiation micro-ondes.

⁴⁹ Aliagas, I.; Gradl, S.; Gunzner, J.; Lee, W.; Mathieu, S.; Rudolph, J.; Wen, Z.; Zhao, G.; Buckmelter, A, J.; Grina, J.; Hansen, J, D.; Laird, E.; Moreno, D.; Ren, L.; Wenglowsky, S, M. PCT Int. Appl. WO 2011025938, *Chem. Abstr.* **2011**, 154, 310665.

**Schéma 17.**

Les produits ainsi synthétisés ont subi des tests pour évaluer leur capacité à inhiber les kinases RAF, dont l'implication dans l'apparition de certains cancers est aujourd'hui confirmée. Le résultat le plus intéressant est observé avec le produit **L85** qui possède une IC_{50} de 2.8 nM.

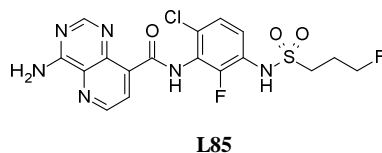


Figure 10. 4-Amino-8-[N-(6-chloro-2-fluoro-3-(3-fluoropropylsulfonylamino)phényl)carboxamido]pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **L85**.

Creighton et *al.*⁵⁰ ont utilisé une stratégie de synthèse similaire à la précédente, qui se base sur le même type d'intermédiaire, à savoir un noyau pyridine avec un halogène en position 3 et un nitrile en position 2, mais en changeant l'agent de la cyclisation. Les carbonates de guanidine ont été utilisés en lieu et place de l'acétate de formamide, avec

⁵⁰ Creighton, C.; Tari, L.; Chen, Z.; Hilgers, M.; Lam, T.; Li, X.; Trzoss, M.; Zhang, J.; Finn, J. PCT Int. Appl. WO 2011032050, *Chem. Abstr.* **2011**, *154*, 385299.

pour but de placer une amine primaire en position 2 du noyau pyridopyrimidine et ainsi obtenir des produits trisubstitués en positions 2, 4 et 7.

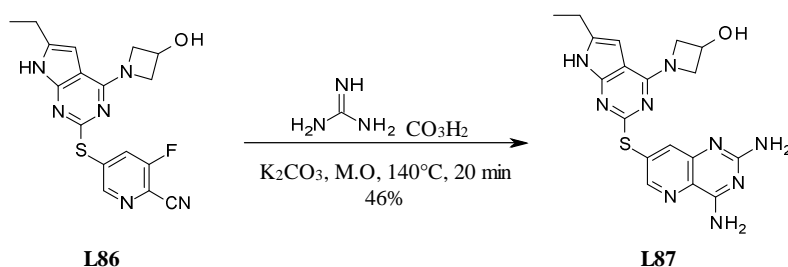


Schéma 18.

A l'instar de De Jonghe et de ses collaborateurs, notre groupe fait partie des équipes de recherche qui se sont fortement impliqués dans l'étude des pyrido[3,2-*d*]pyrimidines. En effet, nous avons développé l'une des stratégies de synthèse les plus efficaces pour produire des pyrido[3,2-*d*]pyrimidines disubstituées en positions 2 et 4. La première partie de cette stratégie a été publiée en 2003. La synthèse débute par la méthanolyse d'un produit commercial, que nous avons choisi comme point de départ, à savoir l'anhydride pyridine-2,3-dicarboxylique **1**. Le réarrangement de Curtius de la fonction acide en position 3 de l'hémiester **2** permet d'aboutir à l'isocyanate **2'**. La condensation de ce dernier avec divers acides aminés clôt cette partie, avec pour résultat l'obtention des aminoacides **L88** avec de bons rendements.⁵¹

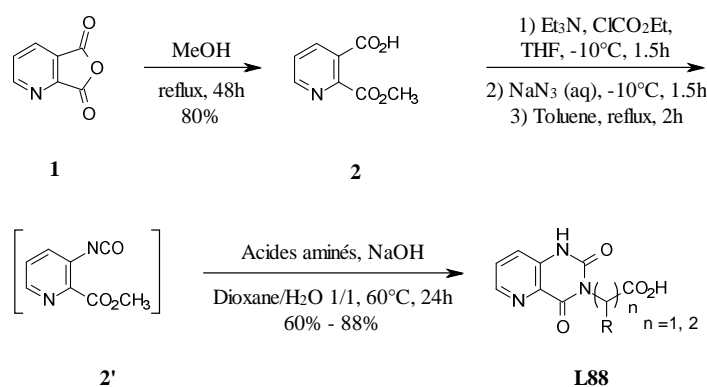


Schéma 19.

La deuxième et dernière partie de la synthèse a été achevée en 2006. En effet au lieu de condenser l'isocyanate **2'** avec des aminoacides, nous avons mis cet intermédiaire en

⁵¹ Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasri, J.; Sepulveda-Arques, J. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 2745.

réaction avec la *p*-méthoxybenzylamine en présence de pyridine pour obtenir la dione **3**. Ensuite, nous avons procédé au clivage quantitatif du groupement *p*-méthoxybenzyle, par traitement de la pyridopyrimidine **3** avec le chlorure d'aluminium dans l'anisole. Cette déprotection est suivie par une chloration au moyen du couple pentachlorure de phosphore/trichlorure de phosphore, ce qui permet d'aboutir au dérivé **L89** dichloré en positions 2 et 4, avec un rendement global de 29%.

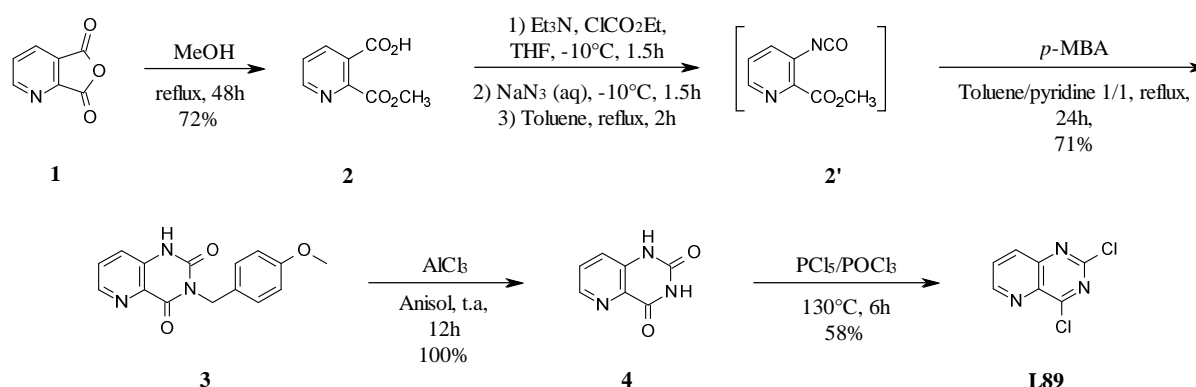
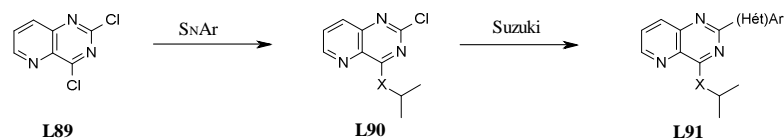


Schéma 20.

Une fois la synthèse de la 2,4-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **L89** mise au point, nous nous sommes intéressés à sa réactivité, vis-à-vis des S_NAr et des couplages pallado-catalysés de type Suzuki-Miyaura, Stille et Buchwald-Hartwig, en mode « step by step » et en mode « one-pot » et ce, dans le but de synthétiser des pyrido[3,2-*d*]pyrimidines monosubstituées en position 2 et disubstituées en positions 2 et 4.

Dans un premier temps, nous avons exploré la voie d'une S_NAr régiosélective en position 4, suivie par un couplage pallado-catalysé de type Suzuki-Miyaura en position 2. Les intermédiaires **L90** ainsi que les produits **L91** ont été obtenus avec des rendements satisfaisants.⁵²



Conditions :

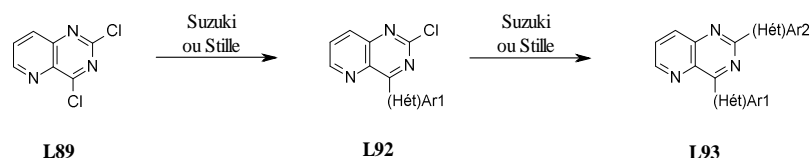
S_NAr : pour X = NH, Et₃N, pour X = O et X = S, NaH, THF, 0°C à la t.a., 12h.

Suzuki-Miyaura : ac. boronique, Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DME-H₂O 2/1, 75°C.

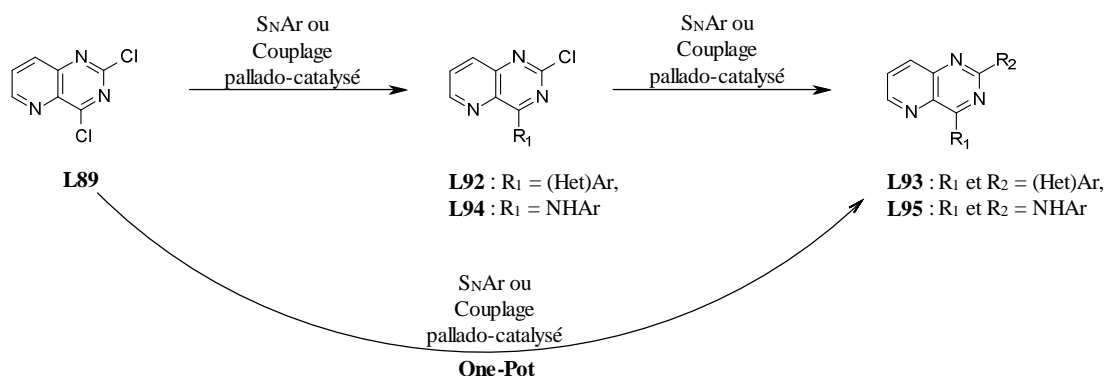
Schéma 21.

⁵² Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. *Synlett* **2006**, 1938.

Nous avons ensuite utilisé le couplage de Suzuki-Miyaura, ainsi que le couplage de Stille, pour placer de manière régiosélective, divers motifs hétéroaryles sur le carbone en position 4, puis nous avons utilisé la même séquence sur le carbone en position 2. Les composés **L92** et **L93** ainsi synthétisés ont été obtenus avec de très bons rendements.⁵³

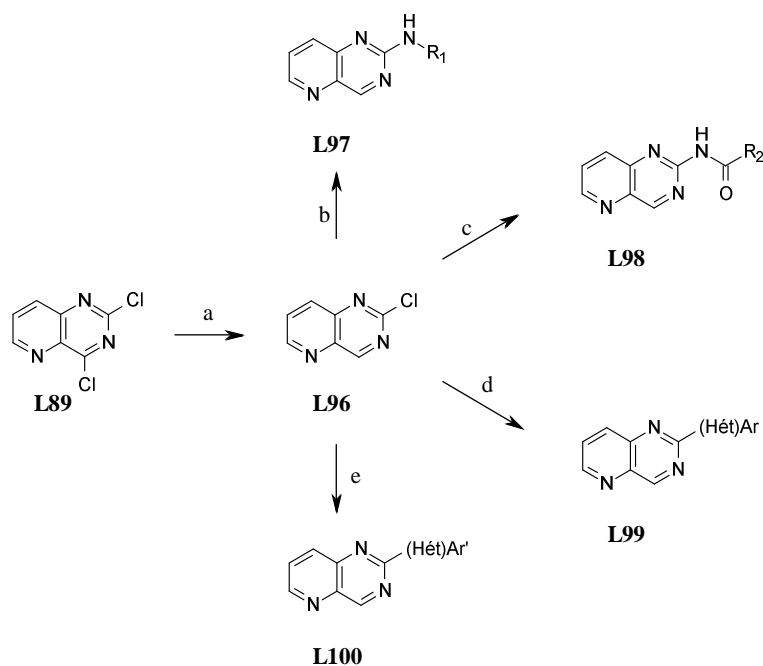
**Conditions :****Suzuki-Miyaura :** (het)ArB(OH)₂, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, Toluène, 100°C.**Stille :** (het)ArSnBu₃, Pd(PPh₃)₄, LiCl, Toluène, 100°C.**Schéma 22.**

Nous avons démontré, lors de notre troisième étude,⁵⁴ que les produits **L93**, ainsi que leurs analogues **L95** obtenus par une amination régiosélective en position 4, suivie d'une autre amination en position 2, peuvent être synthétisés aussi en mode « one-pot », ce qui permet d'accéder à divers produits, avec un rendement supérieur ou égal au rendement global des deux étapes en mode « step by step ».

**Schéma 23.**

Enfin, nous avons synthétisé des produits monosubstitués en position 2, après avoir deshalogéné sélectivement le chlore en position 4, *via* une réaction catalysée au palladium. Nous avons introduit sur la position 2 diverses amines à l'aide de S_NAr, diverses amides grâce à des couplages pallado-catalysés de type Buchwald-Hartwig, ainsi que diverses entités hétéroaryles *via* d'autres couplages pallado-catalysés de type Suzuki-Miyaura ou Stille.⁵⁵

⁵³ Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4673.⁵⁴ Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Guillaumet, G. *Org. Biom. Chem.* **2009**, *7*, 5113.⁵⁵ Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. *Synthesis* **2009**, 2379.

**Conditions :**(a) : Bu_3SnH , Toluène, 100°C , 1h, 86%

(b) : Amine, 1,4-Dioxane, reflux, 65% - 92%

(c) : RCONH_2 , K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Xantphos, 1,4-Dioxane, reflux, 68% - 92%(d) : (Hét)ArB(OH) $_2$, Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Toluène/EtOH 2/1, 100°C , 85% - 87%(e) : (het)Ar'SnBu $_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, LiCl, DMF, 90°C , 46% - 69%**Schéma 24.****III – CONCLUSIONS**

D'après cette étude bibliographique, nous constatons que les produits les plus utilisés comme point de départ pour la synthèse des pyrido[3,2-*d*]pyrimidines sont les aminouraciles ainsi que les acides aminopyridocarboxyliques. Malgré cette observation, nous avons choisi, lors de cette thèse, l'anhydride pyridine-2,3-dicarboxylique comme produit de départ. Les raisons majeures qui nous ont poussés à faire ce choix sont :

1. La continuité dans laquelle s'inscrit ce travail, par rapport aux précédentes thèses réalisées en partenariat entre l'ICOA (Université d'Orléans) et le LCBA (Université Hassan II Mohammedia-Casablanca) depuis l'année 2004. En effet, mes prédécesseurs R. Mamouni et A. Tikad ont débuté leur synthèse avec cet anhydride comme substrat de base.
2. Le coût abordable de cette matière première.

Dans la deuxième partie de cette étude bibliographique, nous nous intéresserons aux protéines kinases et, en particulier, aux CDK5, DYRK1A, GSK3, voire CK1. Plus

précisément, nous verrons leur classification, le rôle qu'elles jouent au sein de notre organisme, leurs implications dans la naissance ou le développement de certaines pathologies et, enfin, nous donnerons plusieurs exemples des principaux produits qui les inhibent.

B – RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES PROTEINES KINASES

I - GENERALITES

Plusieurs opérations indispensables au bon fonctionnement de notre organisme dépendent de la phosphorylation ou de la déphosphorylation de certaines protéines. Les phosphorylations sont réalisées par des enzymes appelés kinases tandis que les déphosphorylations sont dues à des phosphatases.⁵⁶

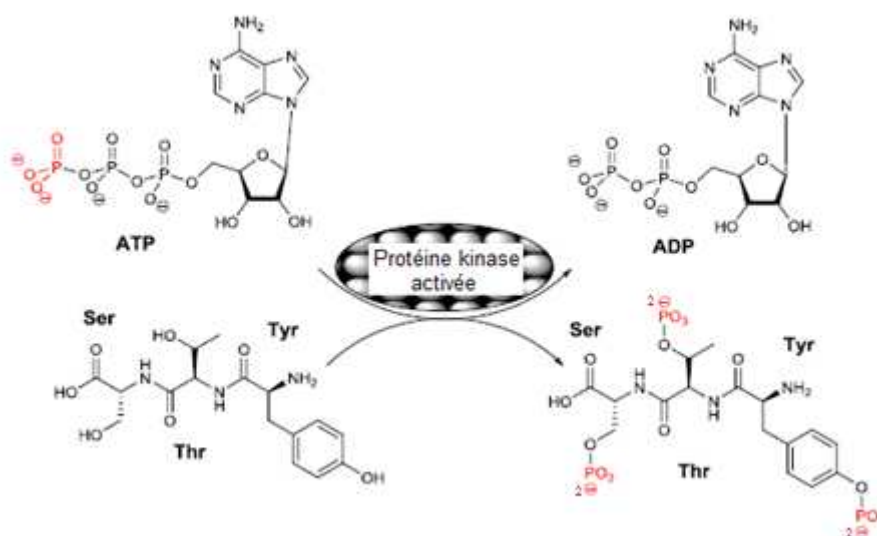


Figure 11. Exemples de phosphorylation.

I.1 – Définition

Les kinases sont des enzymes appartenant au groupe des transférases. Elles catalysent le transfert d'un groupement phosphate issue de l'ATP sur la sérine, la thréonine ou la tyrosine. En fonction de l'acide aminé qu'elles phosphorylent elles sont subdivisées en deux principaux groupes, à savoir les Tyrosine kinases et les Sérine/Thréonine kinases.

I.2 – Structure globale

En 2002, 518 kinases avaient été recensées dans le génome humain.⁵⁷ L'ensemble de ces kinases possède une même structure globale commune⁵⁸ :

⁵⁶ Boulahjar, R.; « *Thèse de doctorat* »; Synthèse et évaluation de nouveaux dérivés d'urées à base de tétrahydropyrido-isoindolones comme inhibiteurs de protéines kinases.; Université d'Orléans (France) - Université Hassan II Mohammedia-Casablanca (Maroc), **2011**.

⁵⁷ Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science*. **2002**, 298, 1912.

⁵⁸ Meijer, L.; Flajolet, M.; Greengard, P. *Trends. Pharmacol. Sci.* **2004**, 25, 471.

- Un petit lobe *N*-terminal, composé de feuillets β .
- Un grand lobe *C*-terminal, constitué principalement d'hélices α .
- Entre les deux lobes, une région charnière appelé « Hinge region ».

Ces trois parties forment conjointement une poche où se trouve le site de fixation de l'ATP.

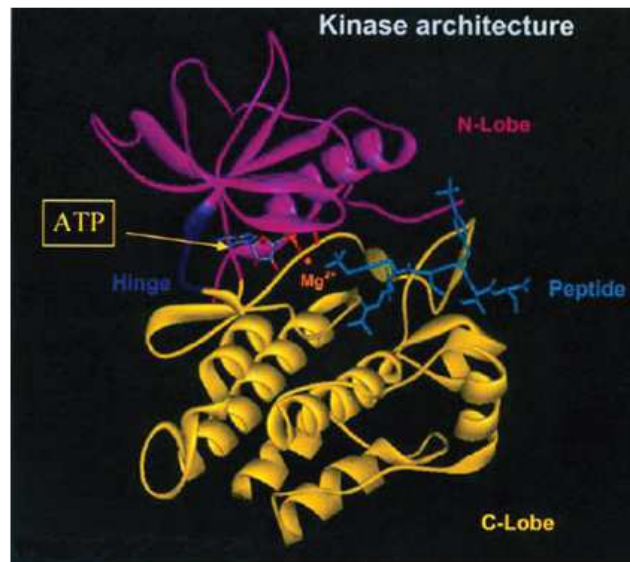


Figure 12. Structure commune des kinases.⁵⁹

II - PRINCIPALES CLASSES DES PROTEINES KINASES

II.1 - Tyrosine kinases

Les tyrosine kinases furent les premières à être découvertes. Elles phosphorylent le groupement hydroxyle de certains résidus tyrosine. Elles sont constituées d'un domaine extracellulaire qui fixe un ligand spécifique, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine catalytique intracellulaire qui s'accroche et phosphoryle les protéines cibles. La présence du ligand dans le domaine extracellulaire entraîne des modifications structurales des protéines tyrosine kinases, les plaçant ainsi dans une configuration active.

Il existe deux types de tyrosine kinases : Les tyrosine kinases cytoplasmiques et les tyrosine kinases transmembranaires, ces dernières sont le plus souvent, nommées récepteurs à activité tyrosine kinase. Voyons quelques exemples de kinases appartenant à chacune des deux familles précitées.

⁵⁹ Bourderieux, A.; « *Thèse de doctorat* » ; Synthèse d'hybrides d'indolocarbazoles et de la caulersine, composés à visée antitumorale ; Université d'Orléans (France), 2007.

II.1.1 - Récepteurs à activité tyrosine kinases

II.1.1.1 - Récepteurs des facteurs de croissance

Les récepteurs de nombreux facteurs de croissance cellulaire protéiques regroupant, l'EGFR (récepteur du facteur de croissance de l'épiderme), le VEGFR (récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), le PDGFR (récepteur du facteur de croissance des plaquettes), ainsi que le FGFR (récepteur du facteur de croissance des fibroblastes), sont de petites protéines qui jouent un rôle important dans la communication entre les cellules ou les organes. Elles contrôlent les multiples étapes du développement embryonnaire, de la différenciation des tissus, de leur fonctionnement normal et elles peuvent stimuler ou inhiber la prolifération cellulaire.⁶⁰

II.1.1.2 - Récepteur de l'insuline

Un autre récepteur à activité tyrosine kinase est le récepteur à l'insuline. Il comprend quatre sous unités : deux sous unités α et deux sous unités β . Les sous unités α portent le site de la liaison de l'insuline, tandis que les sous unités β portent le site enzymatique tyrosine kinase. La liaison de l'insuline à son récepteur conduit à l'autophosphorylation de celui-ci sur plusieurs résidus tyrosine entraînant divers effets biologiques : stimulation du renouvellement des phospholipides, activation ou inactivation d'enzymes clés impliquées dans les métabolismes glucidique et lipidique, stimulation des synthèses d'ARN et d'ADN...

II.1.2 - Tyrosine kinases cytoplasmiques

Les protéines tyrosine kinases peuvent être aussi cytoplasmiques. Elles interviennent dans différents processus cellulaires tels que la différenciation, la division cellulaire, la synthèse d'ADN, la migration cellulaire et l'activation lymphocytaire. C'est pourquoi leur dérèglement, surexpression par exemple, conduit à des maladies prolifératives telles que des cancers, des leucémies,⁶¹ et des maladies auto-immunes.⁶²

Les tyrosine kinases cytoplasmiques se situent au niveau de la surface interne de la membrane plasmique. Il existe plusieurs familles de tyrosine kinases cytoplasmiques. A titre d'exemples, la famille Abl (isolé du virus de la leucémie murine d'Abelson), Src (isolé pour la première fois du virus Rous Sarcoma), ainsi que la Janus Kinase (Jak) peuvent être citées.

⁶⁰ (a) Berridge, M. J. *Nature* **1993**, *361*, 315. (b) Schlessinger, J. *Cell*, **2000**, *103*, 211.

⁶¹ Warmuth, M.; Damoiseaux, R.; Liu, Y.; Fabbro, D.; Gray, N. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 2043.

⁶² Lawrence, D. S.; Niu, J. *Pharmacol. Ther.* **1998**, *77*, 81.

II.2 - Sérine/Thréonine kinases

Les Sérine/Thréonine kinases clés, celles impliquées dans les tâches les plus importantes pour le bon fonctionnement de notre organisme, comme la régulation du cycle cellulaire, le contrôle du système nerveux, la croissance, l'épissage, les contrôles métaboliques... forment un groupe appelé **CMGC** (nommé d'après les initiales de certains membres). Ce groupe englobe neuf familles de kinases qui sont : les **CDKs**, les **MAPs**, les **GSKs**, les **CLKs**, les **DYRKs**, les **CK2s**, les **CDKLs**, les **RCKs** et les **SRPKs**.

Nous avons pris la décision lors de cette thèse de mettre au point des composés qui cibleront quatre kinases, dont trois font partie du groupe CMGC, à savoir la CDK5, la GSK3 et la DYRK1A. La quatrième kinase à laquelle nous nous intéresserons est la CK1, elle a donné son nom au groupe auquel elle appartient au sein du kinome humain.

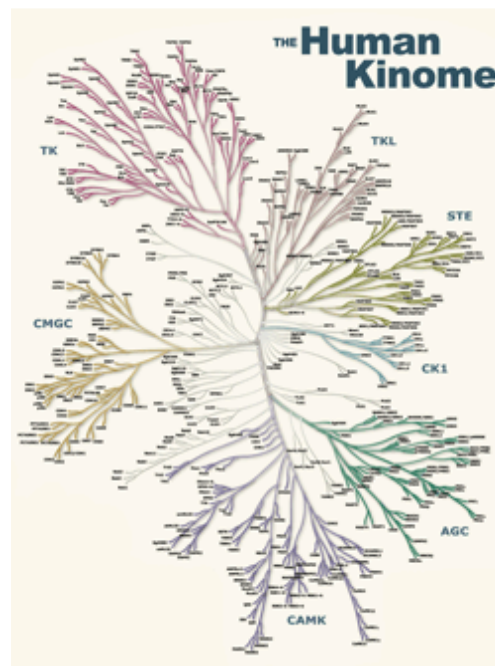


Figure 13. Le Kinome humain.

II.2.1 - Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation Regulated Kinase 1A

Les Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation Regulated Kinase (DYRKs) est une importante famille de kinases, constitué par les membres suivants : la DYRK1A, la DYRK2, la PRP4, la HIPK, la YAK et la DYRK4. Cette famille de kinases est la seule à être capable de phosphoryler les protéines en faisant abstraction de leur nature, qu'elle soit sérine/thréonine ou bien tyrosine. La DYRK1A, est impliquée à plusieurs niveaux dans le

développement neuronal et la physiologie du système nerveux central.⁶³ Le dysfonctionnement de la kinase DYRK1A est associé à l'apparition de pathologies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer.⁶⁴ Récemment de nombreuses preuves se sont accumulées, pointant du doigt la kinase DYRK1A comme l'un des responsables de l'apparition du Syndrome de Down appelé aussi Trisomie 21, notamment par la localisation du gène de la DYRK1A sur le chromosome 21,^{64,65} ainsi que par son action d'épissage de la protéine Tau.^{65,66}

II.2.2 - Glycogen Synthase Kinase 3

La Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK3) est une kinase participant à la régulation de la synthèse du glycogène en inactivant la glycogen synthase. Elle joue également un rôle important dans la transcription, le cycle cellulaire, la réponse en cas d'anomalie de l'ADN et l'apoptose. Elle possède deux isoformes principales, GSK3 α et GSK3 β , de structures similaires mais qui diffèrent par leurs fonctions. Le dysfonctionnement de la GSK3 provoque des maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, troubles du sommeil...) mais également des cancers.⁶⁷

II.2.3 – Cell Kinase 1

La protéine kinase CK1 ou la kinase cellulaire 1, anciennement appelé la caséine kinase 1, constitue une sous famille distincte au sein des sérine/thréonine kinases. Il existe sept isomères de cette kinase à savoir : α , β , $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, δ et ϵ . Ils se distinguent les uns des autres par de légères différences au niveau des lobes N et C terminaux. La CK1 est impliquée dans une grande variété de processus cellulaires, comme la ségrégation des chromosomes, la formation du fuseau mitotique, le rythme circadien et l'apoptose. La déréglementation de la CK1 est observée chez des patients qui souffrent de maladies neurodégénératives, de troubles du sommeil et du cancer.⁶⁸

⁶³ Becker, W.; Sippl, W. *FEBS. J.* **2011**, 278, 246.

⁶⁴ (a) Wegiel, J.; Gong, C-X.; Hwang, Y-W. *FEBS. J.* **2011**, 278, 236. (b) Ryoo, S. R.; Jeong, H. K.; Radnaabaza, C.; Yoo, J-J.; Cho, H-J.; Lee, H-W.; Kim, I-S.; Cheon, Y-H.; Ahn, Y. S.; Chung, S-H.; Song, W-J. *J. Bio. Chem.* **2007**, 282, 34850. (c) Ferrer, I.; Barrachina, M.; Puig, B.; Martinez de Lagran, M.; Marti, E.; Avila, J.; Dierssenb, M. *Neurobiol Dis*, **2005**, 20, 392.

⁶⁵ (a) Liu, F.; Liang, Z.; Wegiel, J.; Hwang, Y-W.; Iqbal, K.; Grundke-Iqbal, I.; Ramakrishna, N.; Gong, C-X. *FASEB J.* **2008**, 22, 3224. (b) Ferrer, I.; Barrachina, M.; Puig, B.; Martinez de Lagran, M.; Marti, E.; Avila, J.; Dierssenb, M. *Neurobiol Dis*, **2005**, 20, 392.

II.2.4 - Kinases Dépendantes des Cyclines

Il existe actuellement 13 kinases dépendantes des cyclines (CDKs)⁶⁹ mais dont le mode d'action n'est connu que pour 11 d'entre elles, elles sont notées de CDK1 à CDK11. Parmi ces kinases cinq agissent au niveau du cycle cellulaire, à savoir les CDK1, 2, 3, 4 et 6. La CDK5 intervient au niveau du système nerveux, tandis que la CDK8 et la CDK9 servent de régulatrice de la transcription. Le rôle de la CDK7 apparait à plusieurs niveaux, en effet, elle régule la transcription et elle agit indirectement dans le cycle cellulaire en activant d'autres CDKs. Les CDKs sont activées par la formation d'un complexe avec des cyclines *via* une liaison non covalente. Les cyclines identifiées à ce jour sont au nombre de 15.

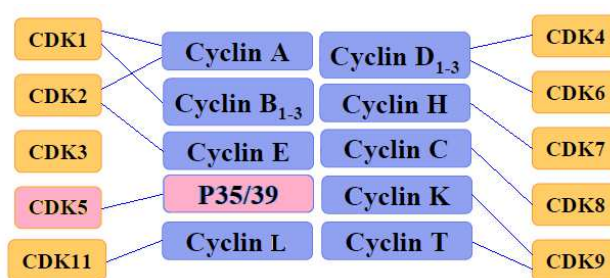


Figure 14. Association CDK/cyclines trouvée *in vivo*.

La CDK5 intervient au niveau du système nerveux. La cycline dont dépend cette kinase est la p35. Dans certaines conditions, la p35 est clivée en p25 par une protéase calcium-dépendante, la calpaïne. Cette forme tronquée de la p35 est non seulement capable d'activer la CDK5, mais elle entraîne une modification de sa localisation subcellulaire, ainsi qu'une augmentation de son activité. Dans la maladie d'Alzheimer une augmentation du ratio p25 /p35 est observée et la dérégulation de la CDK5 qui en résulte pourrait participer à la pathogénie de cette maladie.⁷⁰

⁶⁶ (a) Ryoo, S. R.; Jeong, H. K.; Radnaabaza, C.; Yoo, J.-J.; Cho, H.-J.; Lee, H.-W.; Kim, I.-S.; Cheon, Y.-H.; Ahn, Y. S.; Chung, S.-H.; Song, W.-J. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 34850. (b) Wegiel, J.; Kaczmarek, W.; Barua, M.; Kuchna, I.; Nowicki, K.; Wang, K.-C.; Wegiel, J.; Ma, S. Y.; Frackowiak, J.; Mazur-Kolecka, B.; Silverman, W. P.; Reisberg, B.; Monteiro, I.; De Leon, M.; Wisniewski, T.; Dalton, A.; Lai, F.; Hwang, Y. W.; Adayev, T.; Fei, L.; Iqbal, K.; Grundke-Iqbal, I.; Gong, C.-X.; *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **2011**, *70*, 36.

⁶⁷ Woodgett, J. R.; *EMBO J.* **1990**, *9*, 2431.

⁶⁸ Bustos, V. H.; Ferrarese, A.; Venerando, A.; Marin, O.; Allende, J. E.; Pinna, L. A. *PNAS.* **2006**, *52*, 19725.

⁶⁹ (a) Pommier, Y.; Khon, K. W. *Medicine/Science* **2003**, *19*, 173. (b) Sridhar, J.; Akula, N.; Pattabiraman, N. *AAPS. J.* **2006**, *8*, E204.

⁷⁰ Knockaert, M.; « *Thèse de doctorat* » ; Mécanismes d'actions des inhibiteurs de kinases cyclines-dépendantes : identification de leurs cibles intracellulaires par chromatographie d'affinité ; Université de Bretagne Occidentale (France), **2002**.

III - KINASES ET ALZHEIMER

Généralement, la phosphorylation des protéines régule la plupart des aspects de la vie cellulaire. Une phosphorylation anormale est associée à de nombreuses pathologies. Nous nous intéresserons ici à une pathologie neurologique liée aux dysfonctionnements des kinases, la maladie d'Alzheimer.

III.1 - GSK3, CK1 et CDK5

La maladie d'Alzheimer est une démence dégénérative grave débutant le plus souvent par des troubles de la mémoire accompagnés d'états dépressifs. Apparaissent ensuite des désordres de la motricité, des troubles de la perception des informations du monde extérieur et de l'utilisation du langage qui aboutissent à un état grabataire. Elle est caractérisée par des dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires et des plaques séniles extracellulaires. Une hyperphosphorylation de la protéine Tau (composante majeure des dégénérescences neurofibrillaires) est la principale cause de ces lésions cérébrales⁷¹. Les kinases contribuent à la phosphorylation de la protéine Tau et à la régulation de son activité dans des conditions non-pathologiques. En revanche, la CDK5,⁷² la GSK3,⁷³ et la CK1⁷⁰ phosphorylent la protéine en question sur plus de 20 sites, s'avérant être, les principales kinases responsables de son hyperphosphorylation. De plus, il semblerait que la phosphorylation anormale de la protéine Tau par CDK5 stimule les modifications par GSK3.⁷⁴

III.2 - DYRK1A

Les microtubules, sont des fibres protéiques présentes avec abondance au niveau du système nerveux central. Ils sont localisés essentiellement dans les axones des neurones. Les microtubules jouent un rôle primordial dans la transmission des différents signaux cellulaires. Ils réagissent après une interaction avec des protéines associées, telle que la protéine Tau. Cette protéine n'est active qu'une fois phosphorylée par la kinase DYRK1A. Un

⁷¹ (a) Grundke-Iqbal, I.; Iqbal, K.; Tung, Y. C.; Quinlan, M.; Wisniewski, H. M.; Binder, L. I. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*. **1986**, 83, 4913. (b) Ferrer, I.; Gomez-Isla, T.; Puig, B.; Freixes, M.; Ribé, E.; Dalfo, E.; Avila, J. *Curr. Alzh. Res.* **2005**, 2, 3.

⁷² (a) Baumann, K.; Mandelkow, E. M.; Biernat, J.; Piwnicka-Worms, H.; Mandelkow, E. *FEBS. Lett.* **1993**, 336, 417. (b) Hisanaga, S.; Ishiguro, K.; Uchida, T.; Okumura, E.; Okano, T.; Kishimoto, T. *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 15056.

⁷³ (a) Loveston, S.; Reynolds, C. H.; Latimer, D.; Davis, D. R.; Anderton, B. H.; Gallo, J. M.; Hanger, D.; Mulot, S.; Marquardt, B.; Stabel, S. *Curr. Biol.* **1994**, 4, 1077. (b) Pei, J. J.; Braak, E.; Braak, H.; Grundke-Iqbal, I.; Iqbal, K.; Winblad, B.; Cowburn, R. F. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **1999**, 8, 1010.

⁷⁴ Sengupta, A.; Wu, Q.; Grundke-Iqbal, I.; Iqbal, K.; Singh, T. J. *Mol. Cell. Biochem.* **1997**, 167, 99.

dysfonctionnement au niveau de la kinase DYRK1A induit à une hyperphosphorylation de la protéine Tau, ce qui aboutit à la diminution de son affinité par rapport aux microtubules. Ces derniers perdent ainsi leur stabilité, avec, pour conséquence, la perturbation du cytosquelette et l'apparition de lésions intracellulaires au niveau du tissu cérébral. On assiste ainsi à la naissance de la maladie d'Alzheimer.⁷⁵

IV - INHIBITEURS DE KINASES

Comme nous venons de le voir, la phosphorylation anormale des protéines est associée à de nombreuses pathologies, ce qui a motivé la recherche de composés chimiques capables de moduler l'activité des protéines kinases. De ce fait, depuis le début des années quatre-vingt-dix, les protéines kinases sont devenues l'une des cibles thérapeutiques les plus étudiées.⁷⁶

IV.1 - Caractéristiques communes

Afin d'évaluer l'intérêt d'une molécule, plusieurs paramètres sont pris en compte, parmi eux, l'efficacité ainsi que la sélectivité.

L'efficacité : L'activité de la kinase cible est mesurée *in vitro* en présence de son substrat, d'ATP radio-marqué et d'une concentration croissante de la molécule testée. La capacité de l'enzyme à phosphoryler son substrat est évaluée par la mesure de l'incorporation du phosphate radio-marquée dans le substrat. Cette mesure permet de déterminer la concentration de composé chimique testé nécessaire pour inhiber 50% de l'activité maximale de l'enzyme, c'est ce qu'on appelle IC₅₀.⁷⁷ L'IC₅₀ est donc le reflet de l'efficacité d'un composé chimique envers une kinase pour une concentration d'ATP donnée.

La sélectivité : Un composé chimique est dit sélectif envers une kinase s'il présente une affinité plus élevée pour la kinase en question par rapport à d'autres kinases. Il est important de souligner que la notion de sélectivité est relative. En effet, tout dépend du nombre de kinases sur lesquelles le composé est testé. Or, plus de 500 kinases ont été identifiées jusqu'à présent chez l'homme. La question de la sélectivité est un enjeu majeur particulièrement à cause de leur mécanisme d'action. En effet, les kinases acceptent un substrat unique, en

⁷⁵ (a) Wegiel, J.; Gong, C. X.; Hwang, Y. W. *FEBS. J.* **2011**, 278, 236. (b) Ferrer, I.; Barrachina, M.; Puig, B.; Martinez de Lagran, M.; Marti, E.; Avila, J.; Dierssenb, M. *Neurobiol. Dis.* **2005**, 20, 309.

⁷⁶ Cohen, P. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2002**, 1, 309.

⁷⁷ Rialet, V.; Meijer, L. *Anticancer. Res.* **1991**, 11, 1581.

l'occurrence l'ATP et c'est avec cette molécule que les inhibiteurs non allostériques entrent en compétition.

L'un des modes d'action le plus répandu est la compétition avec l'ATP, ce qui n'est pas en faveur d'une grande sélectivité. Les caractéristiques essentielles du site de fixation de l'ATP des kinases étant les mêmes, il est donc logique qu'un même composé se fixe de manière similaire sur différentes kinases. Toutefois, une molécule très active mais peu sélective peut constituer le point de départ pour élaborer une famille de dérivés optimisés en fonction de chaque type kinase.

Malgré une large diversité chimique, une grande partie des inhibiteurs de kinases partagent plusieurs propriétés communes, dont voici quelques exemples⁷⁸ :

- Un faible poids moléculaire (<600).
- Ce sont des hétérocycles hydrophobes plats.
- Ils se fixent essentiellement par des interactions hydrophobes et des liaisons hydrogènes avec la kinase.

Les inhibiteurs des kinases peuvent être classés suivant deux façons différentes, la première se base sur leurs modes d'action, tandis que la deuxième met en évidence les familles de kinases ciblées.

IV.2 - Inhibiteurs des tyrosine kinases

De nombreuses tyrosine kinases ont été mises en cause dans le développement de cancers, où elles s'avèrent être amplifiées, mutées ou défaillantes. De ce fait, elles constituent une cible de choix pour la chimiothérapie. Certains inhibiteurs de tyrosine kinases ont déjà été mis au point. Ils touchent principalement les récepteurs. Cependant un nombre restreint de produits module les tyrosine kinases non-récepteurs comme les membres de la famille Abl.

Le Gefitinib est un inhibiteur sélectif de l'EGFR. Il est commercialisé depuis mai 2003 sous le nom d'Iressa.⁷⁹ Cependant, son utilisation est actuellement restreinte en raison de ses effets secondaires (hémorragies tumorales). En mai 2005 et en janvier 2006, deux molécules inhibitrices du VEGFR ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché par la FDA (Food and

⁷⁸ Knockaert, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *Science* **2002**, *23*, 417.

⁷⁹ Cohen, M. H.; Williams, G. A.; Sridhara, R.; Chen, G.; McGuinn, W. D., Jr.; Morse, D.; Abraham, S.; Rahman, A.; Liang, C.; Lostritto, R.; Baird, A.; Pazdur, R. *Clin. Cancer. Res.* **2004**, *10*, 1212.

Drug Administration), il s'agit dans l'ordre du Sorafenib et du Sunitinib. L'Imatinib, quant à lui, a été commercialisé en mai 2001 sous le nom de Gleevec, c'est un puissant inhibiteur de la BCR-Abl (Breakpoint Cluster Region-Abelson), malheureusement, chez certains patients atteints de tumeurs gastrointestinales à un stade avancé, des problèmes de résistance commencent à apparaître.⁸⁰

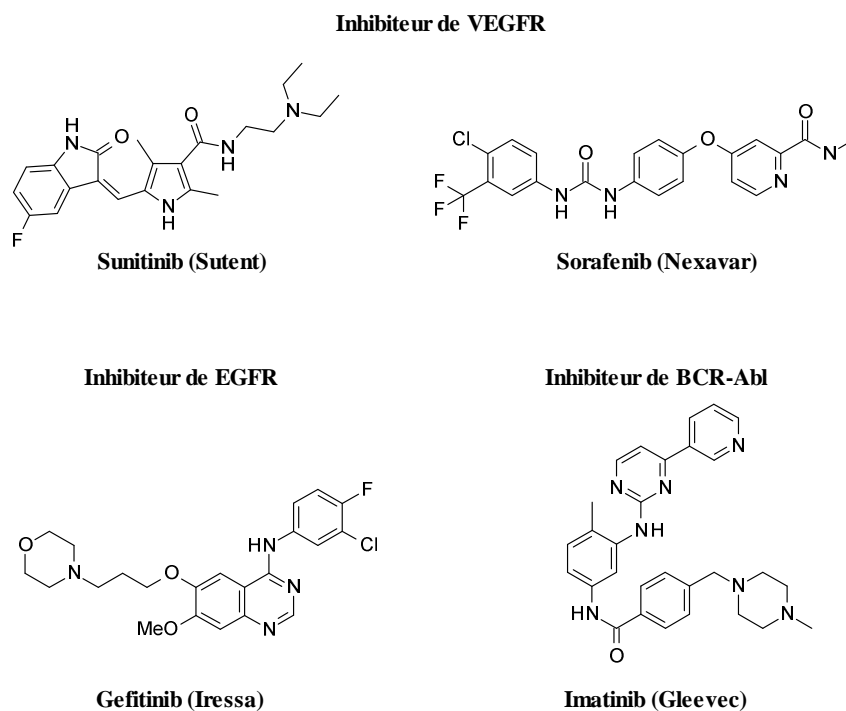


Figure 15. Produits inhibiteurs de tyrosine kinases.

IV.3 - Inhibiteurs des sérine/thréonine kinases

IV.3.1 - Inhibiteurs de GSK3

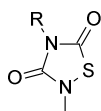
La principale application des inhibiteurs de GSK3 se situe au niveau de la maladie d'Alzheimer. Dans une moindre mesure, ils peuvent intervenir dans le cancer, le diabète de type 2 et la médecine régénératrice.

Le plus simple inhibiteur de GSK3 est un ion inorganique, en l'occurrence le lithium (Li^+).⁸¹ Ce cation agit par compétition avec l'ion magnésium naturellement présent dans le site de fixation de l'ATP. L'ion lithium Li^+ est un inhibiteur sélectif de la GSK3. Il existe d'autres inhibiteurs sélectifs de la GSK3, mais de nature organique qui appartiennent à

⁸⁰ Tornillo, L.; Terracciano, L. M. *J. Clin. Pathol.* **2006**, 59, 557.

⁸¹ Ryves, W. J.; Harwood, A. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, 280, 720.

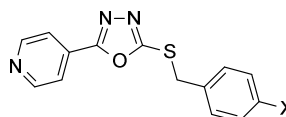
plusieurs familles, nous citerons à titre d'exemples : les thiadiazolidinones,⁸² inhibiteurs non compétitifs de l'ATP, les anilino-arylmaléimides,⁸³ inhibiteurs compétitifs de l'ATP et les pyridyloxadiazoles.⁸⁴ D'autres inhibiteurs, compétitifs de l'ATP, ne sont pas sélectifs, ils inhibent également les CDKs, c'est le cas des paullones⁸⁵, des isoindolones⁸⁶ et des indirubines.⁸⁷



L101 : R = Bn, Ph, 4-OMePh, IC₅₀ = 2 μM

L102 : R = 4-BrPh, 1-naphtyl, IC₅₀ = 3 μM

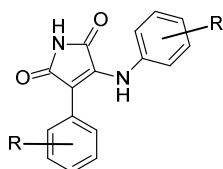
Thiadiazolidin-3,5-diones



L106 : X = I, IC₅₀ = 390 nM

L107 : X = Cl, IC₅₀ = 820 nM

Pyridyloxadiazoles



L103 : R = 2-NO₂, R' = 4-Cl-COOH, IC₅₀ = 28 nM

L104 : R = 3-NO₂, R' = 4-Cl-COOH, IC₅₀ = 26 nM

L105 : R = 3-NO₂, R' = 3,5-di-Cl-4-OH, IC₅₀ = 20 nM

Anilino-arylmaléimides

Figure 16a. Exemples d'inhibiteurs sélectifs de la GSK3.

⁸² Martinez, A.; Alonso, M.; Castro, A.; Perez, C.; Moreno, F. J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1292.

⁸³ Smith, D. G.; Buffet, M.; Fenwick, A. E.; Haigh, D.; Ife, R. J.; Saunders, M.; Slingsby, B. P.; Stacey, R.; Ward, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 635.

⁸⁴ Naerum, L.; Nørskov-Lauritsen, L.; Olesen, P. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1525.

⁸⁵ (a) Kunick, C.; Zeng, Z.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Totzke, F.; Schaechtele, C.; Kubbutat, M. H. G.; Meijer, L.; Lemcke, T. *Chem. Biol. Chem.* **2005**, *6*, 541. (b) Leost, M.; Schultz, C.; Link, A.; Wu, Y.-Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E.-M.; Bibb, J. A.; Snyder, G. L.; Greengard, P.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Senderowicz, A. M.; Sausville, E. A.; Kunick, C.; Meijer, L. *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 5983.

⁸⁶ Routier, S.; Guillaumet, G.; Meijer, L.; Chiurato, M.; Boulahjar, R. PCT Int. Appl. WO2010103240, *Chem. Abstr.* **2010**, *153*, 431389.

⁸⁷ Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A.-L.; Myrianthopoulos, V.; Mikros, E.; Tarricone, A.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Leost, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 935.

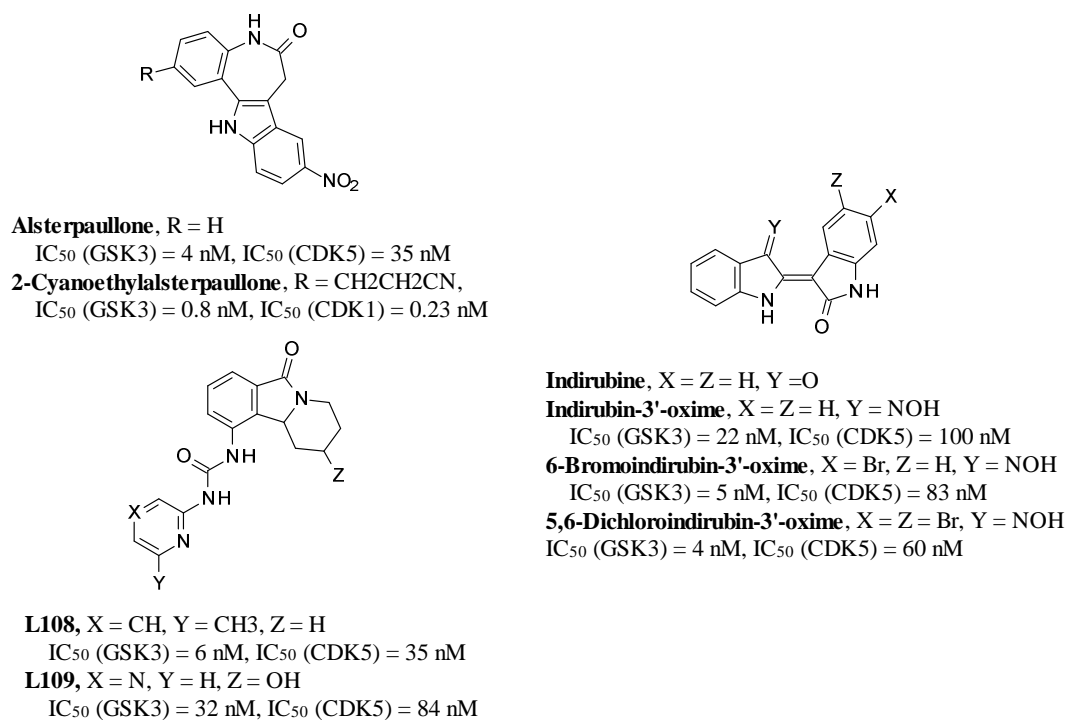


Figure 16b. Exemples d'inhibiteurs non sélectifs de la GSK3

IV.3.2 - Inhibiteurs de CDKs^{88,89}

Il existe parmi les inhibiteurs de CDKs une grande diversité structurale. En effet, les purines, les pyrimidines, les analogues d'urée, les oxindoles, les flavones, ainsi que les analogues de la staurosporine peuvent être cités parmi les grandes classes d'inhibiteurs.

Les purines⁹⁰ : La toute première molécule inhibitrice de CDKs connue fut la 6-diméthylaminopurine, qui cible principalement la CDK1. Cette molécule a servi de modèle pour la recherche d'inhibiteurs plus sélectifs et plus efficaces. En effet, la Roscovitine (en phase clinique II), l'olomoucine ou le purvalanol B inhibent sélectivement la CDK1, CDK2 et la CDK5 par rapport à la CDK4.

⁸⁸ Damiens, E.; Meijer, L. *Pathol. Biol.* **2000**, *48*, 340.

⁸⁹ Knockaert, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *Trends. Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 417.

⁹⁰ Gray, N. S.; Wodicka, L.; Thunnissen, A.-M. W. H.; Norman, T. C.; Kwon, S.; Espinoza, F. H.; Morgan, D. O.; Barnes, G.; LeClerc, S.; Meijer, L.; Kim, S.-H.; Lockhart, D. J.; Schultz, P. G. *Science* **1998**, *281*, 533.

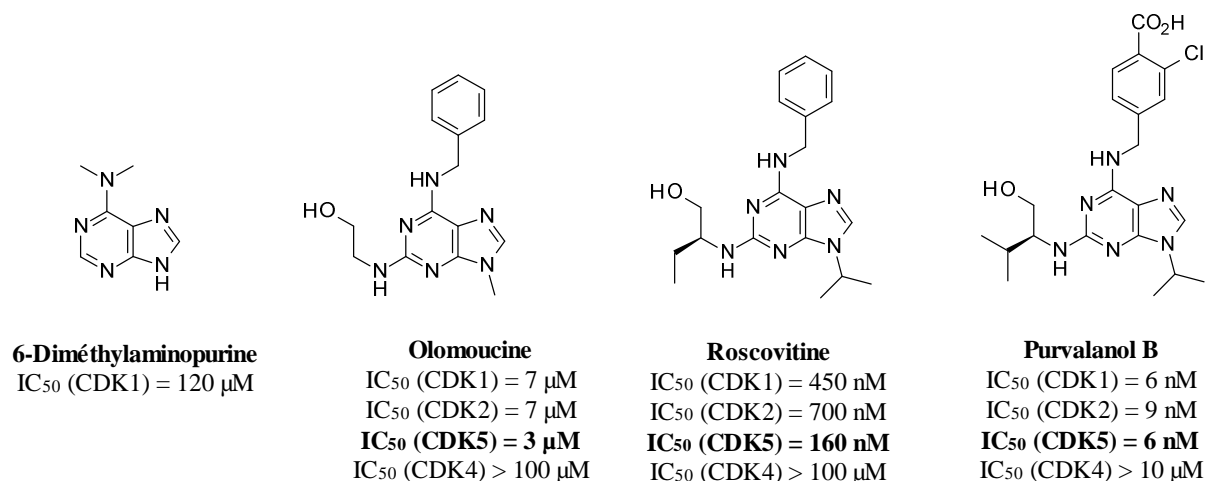


Figure 17. Exemple de purines inhibitrices de CDKs.

Les pyrimidines⁹¹ : Elles ont été synthétisées sur la base des purines. La plupart des composés ainsi conçus sont, à l'instar des purines, inhibiteurs de CDK1, CDK2 et CDK5, à l'exception de **CINK4** qui s'avère être un inhibiteur sélectif de CDK4 et CDK6.

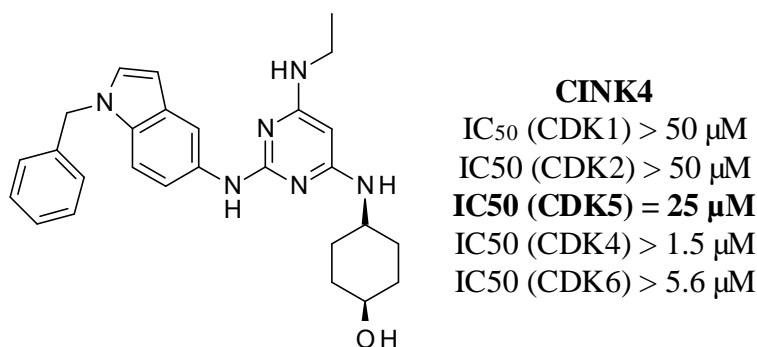


Figure 18. Pyrimidine inhibitrice de CDKs.

Les analogues d'urées^{86,92} : Contrairement à un grand nombre d'inhibiteurs de CDKs qui touchent plus particulièrement la CDK1, la CDK2 et la CDK5, la famille des diarylurées peut affecter aussi la CDK4.

⁹¹ Huwe, A.; Mazitschek, R.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2122.

⁹² (a) Honma, T.; Yoshizumi, T.; Hashimoto, N.; Hayashi, K.; Kawanishi, N.; Fukasawa, K.; Takaki, T.; Ikeura, C.; Ikuta, M.; Suzuki-Takahashi, I.; Hayama, T.; Nishimura, S.; Morishima, H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4628. (b) Honma, T.; Yoshizumi, T.; Hashimoto, N.; Hayashi, K.; Kawanishi, N.; Fukasawa, K.; Takaki, T.; Ikeura, C.; Ikuta, M.; Suzuki-Takahashi, I.; Hayama, T.; Nishimura, S.; Morishima, H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4615.

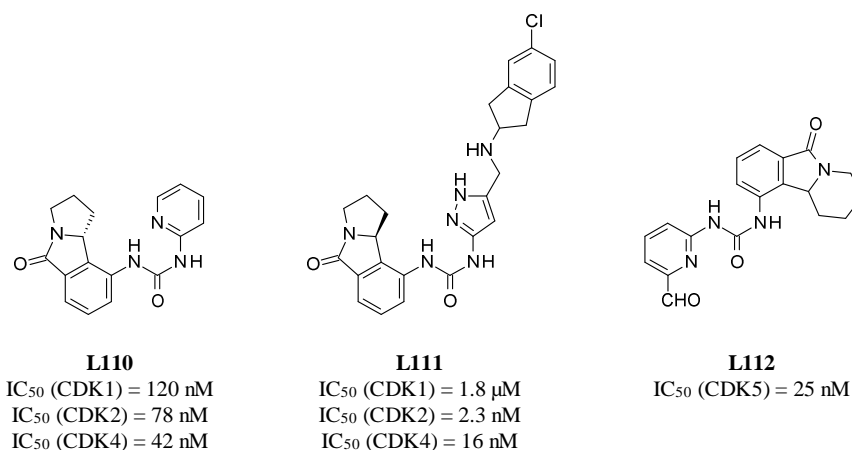


Figure 19. Exemple d'urées inhibitrices de CDKs.

Les oxindoles : Ces composés sont utilisés dans la médecine traditionnelle chinoise pour traiter les maladies chroniques telles que les leucémies. L'un d'entre eux, l'indirubine extraite de la plante Indigo, est très sélectif des CDKs par rapport aux autres kinases, à l'exception de la GSK3. Néanmoins, cette molécule présente des problèmes de solubilité et de biodisponibilité, ce qui a poussé les chercheurs à mettre au point des analogues de l'indirubine, afin de contourner ces problèmes et d'améliorer l'inhibition ainsi que la sélectivité.

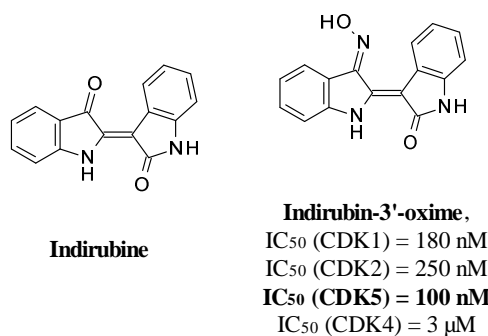
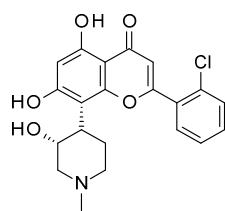


Figure 20. Exemples d'oxindoles inhibiteurs des CDKs.

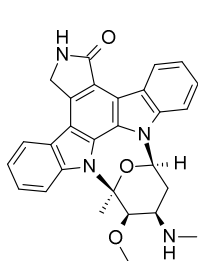
Les flavones : Le représentant le plus connu de cette famille est le flavopiridol, un alcaloïde naturel possédant des propriétés cytotoxiques à l'égard de plusieurs lignées cellulaires cancéreuses. Le flavopiridol, à l'instar de l'indirubine, est caractérisé par une importante sélectivité des CDKs par rapport aux autres kinases, cependant la GSK3 constitue une exception à cette règle. Bien que peu sélectif à l'intérieur de la famille CDKs⁹³, il reste le premier inhibiteur de ce groupe de kinases à atteindre la phase clinique.⁹⁴

**Flavopiridol**

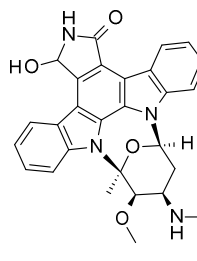
IC_{50} (CDK1) = 30-40 nM
 IC_{50} (CDK2) = 100 nM
 IC_{50} (CDK4) = 20-40 nM
 IC_{50} (CDK6) = 60 nM
 (essais clinique, phase I et II,
 leucémies, lymphomes)

Figure 21. Flavopiridol.

Les analogues de la staurosporine : Ce produit naturel fut d'abord identifié comme inhibiteur de la protéine kinases C (PKC), puis comme inhibiteur de kinases non spécifique. Il bloque notamment le complexe CDK1/cycline B avec une IC_{50} de l'ordre du nanomolaire. La staurosporine mime parfaitement l'ATP, d'où son manque de sélectivité. Néanmoins, elle a servi de point de départ pour de nombreuses études pharmacologiques, conduisant à la synthèse de nouvelles familles de composés. Ainsi, l'analogue hydroxylé **UCN-01**, montre d'importantes propriétés antitumorales et inhibe CDK1 et CDK2. Il est le deuxième inhibiteur de CDKs, après le Flavopiridol, à atteindre les essais cliniques.

**Staurosporine**

IC_{50} (CDK1) = 3.2 nM

**UCN-01**

IC_{50} (CDK1) = 31 nM
 (essais clinique, phase I, leucémies)

Figure 22. Staurosporine et UCN-01.**IV.3.3 - Inhibiteurs de la DYRK1A**

L'importance de la DYRK1A dans l'apparition et le développement de plusieurs pathologies neurodégénératives a donné à son inhibition une importance cruciale. En effet lors des deux dernières décennies, un nombre important de groupes de recherches s'est fixé comme objectif l'élaboration de produits synthétiques et/ou la découverte d'autres molécules d'origine naturelle, afin d'inhiber cette kinase. Malgré ces efforts important le nombre de ces produits reste proportionnellement limité en comparaison avec les inhibiteurs disponibles

⁹³ Sridhar, J.; Akula, N.; Pattabiraman, N. *AAPS. J.* **2006**, *8*, E204.

⁹⁴ Senderowicz, A.M.; *Invest. New. Drugs.* **1999**, *17*, 313.

pour les autres kinases.

Produits synthétiques : Récemment, des études ont permis l'identification et l'optimisation de plusieurs pyrazolidinediones,⁹⁵ comme inhibiteurs non sélectifs de diverses kinases dont la DYRK1A. Les produits ayant fourni les résultats les plus intéressants sont **L113** et **L114**. Ensuite, d'autres composés appartenant à une autre famille, celle des benzothiazoles,⁹⁶ ont été mis en évidence. Ces derniers sont caractérisés par une meilleure sélectivité vis-à-vis de la kinase DYRK1A. Rappelons aussi, que plusieurs produits conçus à l'origine pour inhiber d'autres kinases se sont avérés efficaces contre la DYRK1A, à titre d'exemple, le Purvalanol A qui avait été synthétisé comme inhibiteur des CDKs. Quant au 2-diméthylamino-4,5,6,7-tétrabromo-1*H*-benzimidazole (DMAT) et au 4,5,6,7-tétrabromo-1*H*-benzotriazole (TBB), ils devaient inhiber la CK2.

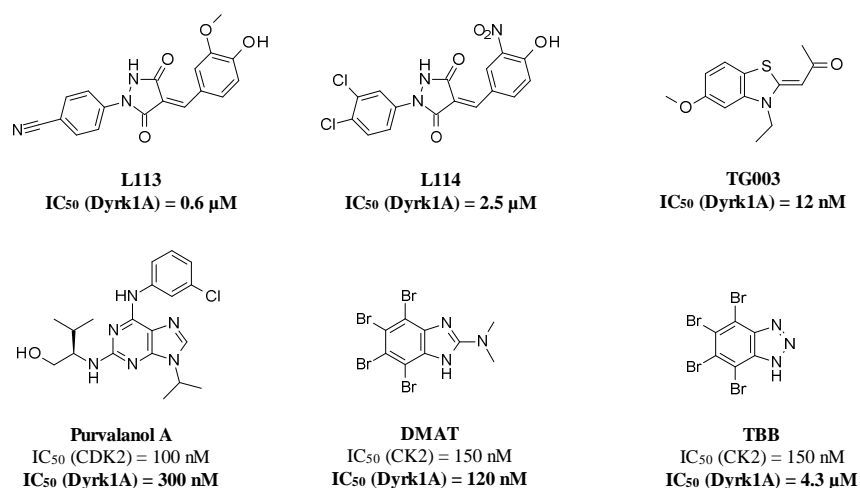


Figure 23. Exemples d'inhibiteurs de DYRK1A.

Produits naturels : Deux composés l'Epigallocatechine-gallate (EGCG) et l'Harmine, ont été identifiés comme inhibiteurs de la kinase DYRK1A. L'EGCG est contenu dans le thé vert, il dispose d'un squelette polyphénolique. Il présente une grande sélectivité pour la DYRK1A par rapport à 29 autres kinases.⁹⁷ Cependant, des études ont décrit certains des effets secondaires liés à son utilisation, comme la perturbation des voies de signalisation.^{98,100} D'autres études ont montré que ce produit est caractérisé par des propriétés

⁹⁵ (a) Nam, D. K.; Jeonghyeok, Y.; Jung, H. K.; Jung, T. L.; Yong, S. C.; Mi-Kyung, H.; Ilho, H.; Woo-Joo, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3772. (b) Kyung, A. K.; Nam, D. K.; Yong, S. C.; Min-Su, J.; Burm-Jong, L.; Jung, H. K.; Woo-Joo, S.; Koo, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2324.

⁹⁶ Ogawa, Y.; Nonaka, Y.; Goto, T.; Ohnishi, E.; Hiramatsu, T.; Kii, I.; Yoshida, M.; Ikura, T.; Onogi, H.; Shibuya, H.; Hosoya, T.; Ito, N.; Hagiwara, M. *Nat. Commun.* **2012**, *1*, 1.

⁹⁷ Bain, J.; McLauchlan, H.; Elliott, M.; Cohen, P. *Biochem. J.* **2003**, *371*, 199.

pharmacocinétiques complexes, ainsi qu'une faible biodisponibilité.¹⁰¹ L'Harimine, quant à elle, est un alcaloïde végétal de type β -carbolinique du groupe des Harmanes. C'est l'un des principaux constituants du « *Peganum harmala* », une plante de la famille des « *Zygophyllaceae* ». C'est à partir de cette espèce qu'elle fut isolée en 1841. Elle provient aussi des plantes du genre « *Banisteriopsis* ». L'Harimine est connue depuis longtemps pour être un puissant inhibiteur de la monoamine oxydase A ($IC_{50} = 5 \text{ nM}$).¹⁰² Récemment, son action sur les kinases vient d'être mise en évidence. En effet, il agit par compétition avec l'ATP, il affiche une excellente sélectivité à la DYRK1A.¹⁰³

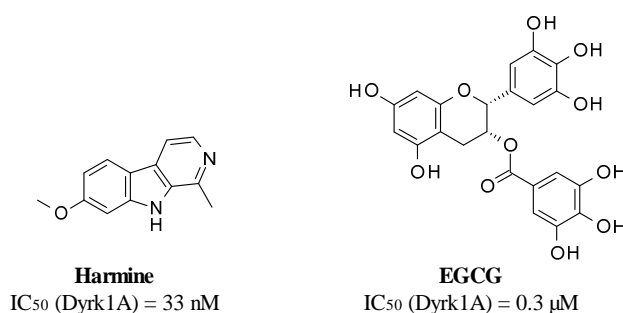


Figure 24. Exemple de produits naturels inhibiteurs de la kinase DYRK1A.

Au cours de cette thèse, nous avons cherché à mettre le noyau pyrido[3,2-*d*]pyrimidine sur la liste des produits capables de moduler l'activité des kinases et ce, *via* la fonctionnalisation de ce squelette de base en diverses positions avec l'espoir d'accéder à de puissants inhibiteurs, hautement sélectifs et peu cytotoxiques. Dans le cadre des tests pharmacologiques réalisés sur nos molécules, nous nous sommes intéressés à quatre kinases, à savoir la CDK5, la DYRK1A, la GSK3 et la CK1. Les stratégies de synthèse, adoptées pour réaliser nos objectifs, seront traitées à partir du chapitre suivant.

⁹⁸ Tachibana, H.; Koga, K.; Fujimura, Y.; Yamada, K. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, *11*, 380.

⁹⁹ Khan, N.; Afaq, F.; Saleem, M.; Ahmad, N.; Mukhtar, H. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 2500.

¹⁰⁰ Bode, A. M.; Dong, Z. *Mol. Carcinog.* **2006**, *45*, 422.

¹⁰¹ Lambert, J. D.; Sang, S.; Yang, C. S. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 819.

¹⁰² Kim, H.; Sablin, S. O.; Ramsay, R. R. *Arch. Biochem. Biophys.* **1997**, *337*, 137.

¹⁰³ Bain, J.; Plater, L.; Elliott, M.; Shpiro, N.; Hastie, C. J.; Mc Lauchlan, H.; Klevernic, I.; Arthur, J. S.; Alessi, D. R.; Cohen, P. *Biochem. J.* **2007**, *408*, 297.

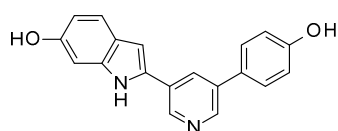
CHAPITRE II

Synthèse de pyrido[3,2-*d*]pyrimidines possédant des motifs hétéroaryles en positions 2 et 7.

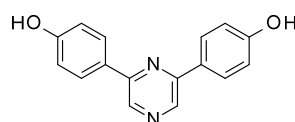
I – INTRODUCTION

Le choix de la synthèse de nouveaux dérivés pyrido[3,2-*d*]pyrimidines, comme sujet de recherche, repose principalement sur l'intérêt médicinal des molécules ainsi élaborées. Les projets pharmacologiques, dont le but est d'aboutir à de nouveaux produits à visée thérapeutique, s'articulent sur la dérivatisation et/ou l'amélioration de composés et de modèles déjà existants, permettant de cibler au mieux de nouvelles pistes dans le traitement des pathologies visées.

Au sein de notre équipe, plusieurs molécules de la famille des pyridines et des pyrazines ont montré des activités intéressantes en tant qu'inhibiteurs de kinases. A titre d'exemple, le 2-[5-(4-hydroxyphényl)-3-pyridyl]-1*H*-indol-6-ol **L115** a révélé des activités de l'ordre du nanomolaire vis-à-vis de DYRK1A ainsi que vis-à-vis de CDK5. A noter que des tests biologiques complémentaires ont été menés sur ce composé, ainsi que sur les autres produits préparés, en particulier, l'évaluation de leur cytotoxicité.^{104,105}



L115
 IC_{50} (DYRK1A) = 6 nM
 IC_{50} (CDK5) = 160 nM



L116
 IC_{50} (CDK1) = 0.64 μ M
 IC_{50} (CDK5) = 5.1 μ M

Figure 25. Inhibition des kinases par les produits **L115** et **L116**.

A noter, par ailleurs, que d'autres squelettes tels que les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines¹⁰⁶ et les thiazoles¹⁰⁷ ont également fait preuve de puissantes activité (à l'échelle du nanomolaire) vis-à-vis des kinases CDK1, CDK4 et CDK9.

¹⁰⁴ Kassis, P.; Brzeszcz, J.; Bénateau, V.; Lozach, O.; Meijer, L.; Le Guével, R.; Guillouzo, C.; Lewinski, K.; Bourg, S.; Colliandre, L.; Routier, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5416.

¹⁰⁵ Jacquemard, U.; Dias, N.; Lansiaux, A.; Bailly, C.; Logé, C.; Robert, J. M.; Lozach, O.; Meijer, L.; Mérour, J. Y.; Routier, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4932.

¹⁰⁶ Lin, R.; Connolly, P. J.; Lu, Y.; Chiu, G.; Li, S.; Yu, Y.; Huang, S.; Li, X.; Emanuel, S. L.; Middleton, S. A.; Gruninger, R. H.; Adams, M.; Fuentes-Pesquera, A. R.; Greenberger, L. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4297.

¹⁰⁷ Shimamura, T.; Shibata, J.; Kurihara, H.; Mita, T.; Otsuki, S.; Sagara, T.; Hirai, H.; Iwasawa, Y.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3751.

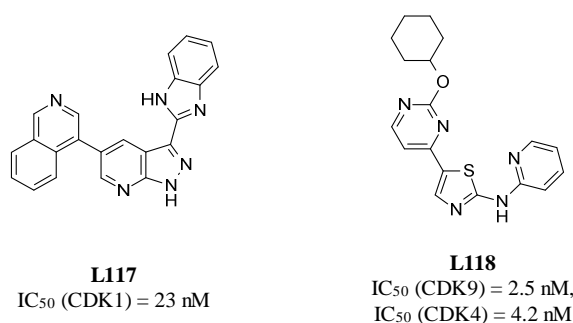


Figure 26. Inhibition des kinases par les produits **L117** et **L118**.

L'étude structurale de la majeure partie de ces composés montre qu'ils disposent d'un hétérocycle central **C** sur lequel sont greffés deux noyaux aromatiques ou hétéroaromatiques. Le cycle central est relié aux deux noyaux **A** et **B** par une liaison carbone-carbone ou un enchaînement carbone-azote-carbone.

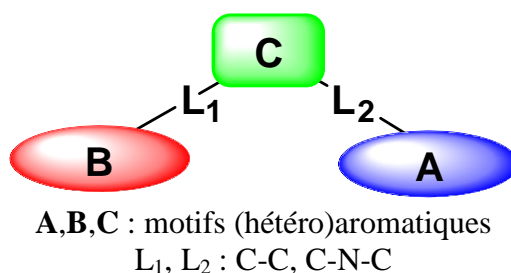


Figure 27. Forme générale en V d'inhibiteurs des kinases.

Par analogie avec ce modèle général, nous avons décidé de modifier la nature du cycle central, en introduisant à ce niveau le motif pyrido[3,2-*d*]pyrimidine et ce, en conservant, dans un premier temps, les noyaux aromatiques périphériques qui ont donné les meilleurs résultats, tels que les entités hydroxyphényles. Ces dernières sont, en effet, capables de créer des liaisons hydrogènes avec le site actif. De plus, l'entité pyrido[3,2-*d*]pyrimidine induit une courbure géométrique différente de celles provoquées par les autres hétérocycles, ce qui pourrait engendrer des interactions significatives et spécifiques susceptibles de permettre l'obtention de puissants inhibiteurs de kinases.

Lors de ce chapitre, nous allons voir la stratégie de synthèse adoptée par notre équipe pour accéder à l'intermédiaire clé, qui est la 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine. Cet intermédiaire sera ensuite utilisé pour la création d'une chimiothèque, dont l'ensemble des produits dispose de deux liaisons carbone-carbone en positions *C*-2 et *C*-7, ce type de composés s'avérant accessible selon la méthodologie décrite sur le schéma rétrosynthétique suivant :

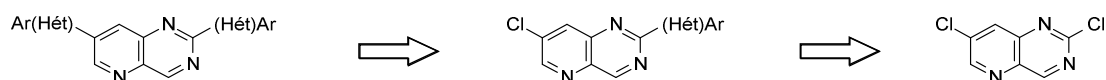


Schéma 25.

II – SYNTHÈSE DE LA 2,7-DICHLOROPYRIDO[3,2-*d*]PYRIMIDINE 6

II.1 – Introduction

La méthodologie envisagée pour la synthèse de la 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **6** s'articule autour du schéma rétrosynthétique 26. En effet, ce composé dichloré peut être obtenu *via* une déshalogénéation pallado-catalysée régiosélective de la position 4 de la 2,4,7-trichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **5**. Ce produit est synthétisé par une triple chloration de la 1*H*,3*H*-pyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-dione **4**, elle-même préparée par déprotection de la fonction amide du composé **3**.

L'obtention de la pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-dione **3** est envisagée *via* une séquence faisant appel au réarrangement de Curtius au départ de l'hémiester **2** qui est généré par ouverture régiosélective de l'anhydride-2,3-pyridinedicarboxylique **1** au sein du méthanol.

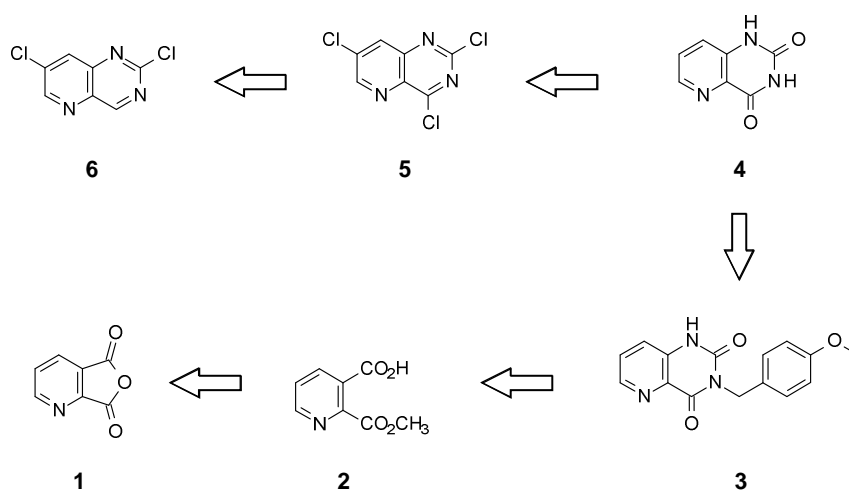


Schéma 26.

II.2 – Préparation de l'acide 2-carbométhoxypyridine-3-carboxylique 2

En fonction des objectifs poursuivis au sein du Laboratoire de Chimie Bioorganique et Analytique (LCBA) de l'Université Hassan II de Mohammadia-Casablanca, plusieurs hémiesters ont été synthétisés régiosélectivement, dans des conditions simples et faciles de

mise en œuvre. Ces hémiesters ont permis l'accès à de nouvelles quinazolines,¹⁰⁸ pyrazolopyrimidines¹⁰⁹ et pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-diones.¹¹⁰

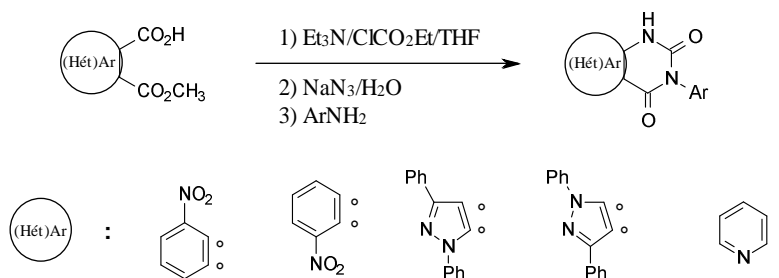


Schéma 27.

En se basant sur cette idée, notre premier objectif fut la synthèse de l'hémiestre pyridinique **2**, auquel il faudra fusionner le motif adéquat, afin d'aboutir au noyau cible de type pyrido[3,2-*d*]pyrimidine. Pour ce faire, nous avons adopté les mêmes conditions que celles décrites par Blanco,¹¹¹ reprises ultérieurement par mes prédécesseurs, R. Mamouni⁵¹ et A. Tikad.⁵² L'ouverture de l'anhydride 2,3-pyridinedicarboxylique **1** au reflux du méthanol conduit, après 48 heures, à l'hémiestre **2** qui est isolé sélectivement avec un rendement de 72%, après une simple recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

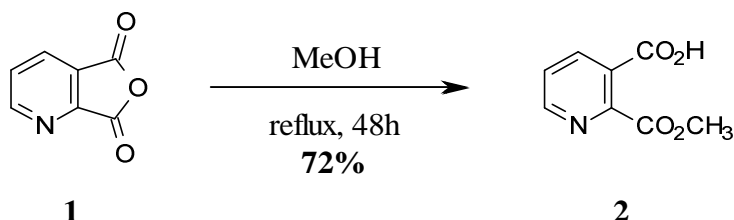


Schéma 28.

¹⁰⁸ Aziane, D.; Soukri, M.; El Hakmaoui, A.; Lazar, S.; Essassi, M.; Guillaumet, G.; Akssira, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 271.

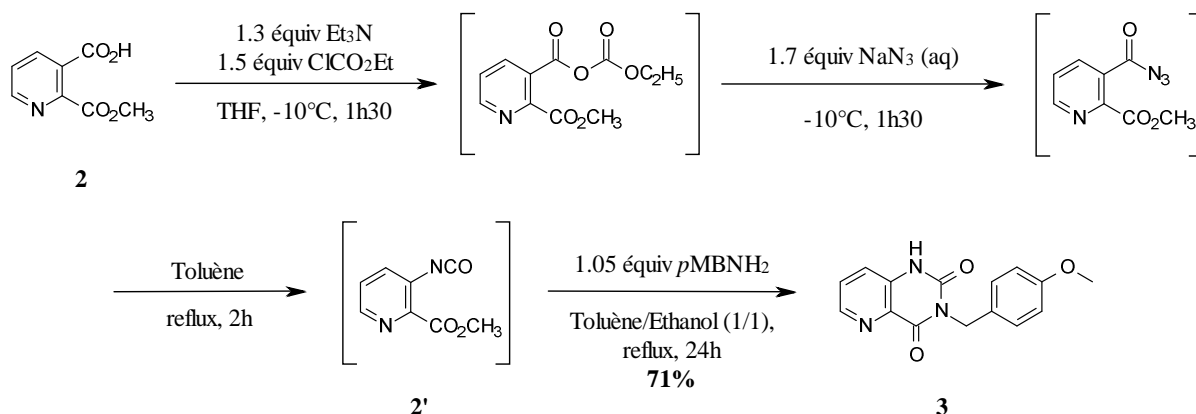
¹⁰⁹ El Haddad, M.; Soukri, M.; Lazar, S.; Bennamara, A.; Guillaumet, G.; Akssira, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1247.

¹¹⁰ Mamouni, R.; Akssira, M.; Aadil, M.; Elhakmaoui, A.; Lasri, J.; Zabellos-Garcia, E. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 4259.

¹¹¹ Blanco, M. M.; Perillo, I. A.; Schapira, C. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 979.

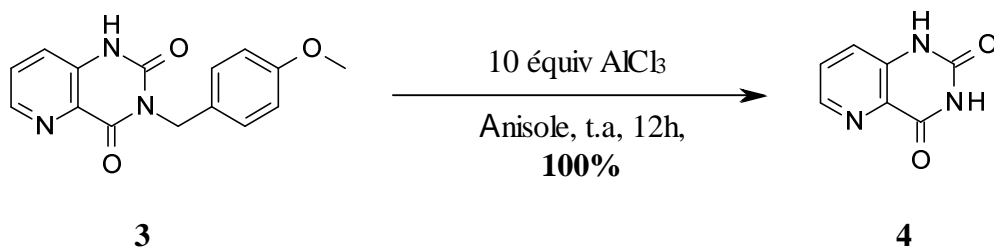
II.3 – Synthèse de la 3-(4-méthoxybenzyl)-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione 3

La fonction acide en position 3 du composé **2** est transformée en anhydride mixte à l'aide de 1.5 équivalents de chloroformiate d'éthyle dans le tétrahydrofurane anhydre, en présence de 1.3 équivalents de triéthylamine, à -10°C, pendant 1h30. Ce dernier est mis en réaction *in situ* avec une solution aqueuse de 1.7 équivalents d'azoture de sodium. Une fois agité durant 1h30, le mélange est évaporé à température ambiante sous pression réduite puis extrait à l'acétate d'éthyle. Il est ensuite séché sur sulfate de magnésium et évaporé sous vide, l'azoture d'acyle ainsi isolé étant engagé, sans purification, dans un réarrangement de Curtius au reflux de toluène pendant 2 heures. Cette séquence aisée de mise en œuvre est réalisable sur une échelle de 10 g d'anhydride commercial **1**, ce qui permet d'accéder à des quantités conséquentes de l'isocyanate **2'**. Sans purification préalable, cet isocyanate, subit une condensation avec la *p*-méthoxybenzylamine, suivie d'une cyclisation en 3-(4-méthoxybenzyl)-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione **3** au reflux d'un mélange toluène/pyridine (1/1). Vingt-quatre heures sont nécessaires pour récupérer le composé souhaité **3** avec un rendement global de 71% sur les quatre étapes.^{51,52}

**Schéma 29.****II.4 – Synthèse de la 1H,3H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione 4**

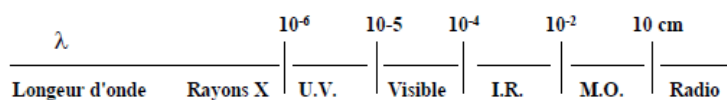
Le clivage du motif *p*-méthoxybenzyle a été réalisé quantitativement en présence de 10 équivalents de chlorure d'aluminium dans l'anisole à température ambiante pendant 12 heures.¹¹² Grâce à l'insolubilité du composé **4** dans la plupart des solvants organiques usuels, à l'exception du diméthylsulfoxyde, nous l'avons isolé par un simple lavage à l'eau et à l'acétone.⁵²

¹¹² Akiyama, T.; Kumegawa, M.; Takesue, Y.; Nishimoto, H.; Ozaki, S. *Chem Lett.* **1990**, 339.

**Schéma 30.****II.5 - Synthèse de la 2,4,7-trichloropyrido[3,2-d]pyrimidine 5****II.5.1 - Rappel sur le chauffage sous irradiation micro-ondes**

L'utilisation des micro-ondes, comme méthode d'activation non classique en chimie organique, augmente le rendement et diminue fortement le temps de la réaction. Les rayonnements électromagnétiques usuels (lumière visible, infra-rouge) pénètrent peu la matière et ce, en raison de leur faible longueur d'ondes. Par contre, les micro-ondes, aux longueurs d'ondes centimétriques (voisines des dimensions des objets irradiés), possèdent des profondeurs de pénétrations dans les matériaux du même ordre de grandeur (environ 10 cm).

Dans le spectre électrostatique, les micro-ondes occupent le domaine des valeurs de longueur d'ondes λ comprises entre 1 cm et 1 m.

**Figure 28.** Spectre électrostatique.

La principale différence entre le chauffage thermique et le chauffage par micro-ondes réside dans la vitesse d'élévation de la température. En effet, l'irradiation micro-ondes chauffe simultanément l'ensemble du volume de la réaction, ce qui lui confère un caractère homogène, instantané (jusqu'à 10°C/S) et sélectif (seules les molécules polaires sont concernées). Tandis que l'inverse est observé dans le cas d'un chauffage classique, où dans un premier temps seul le milieu réactionnel au contact des parois du réacteur est touché.¹¹³

¹¹³ Kappe, C. O., Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angewandte Chemie (International Edition)* **2004**, 43, 6250.

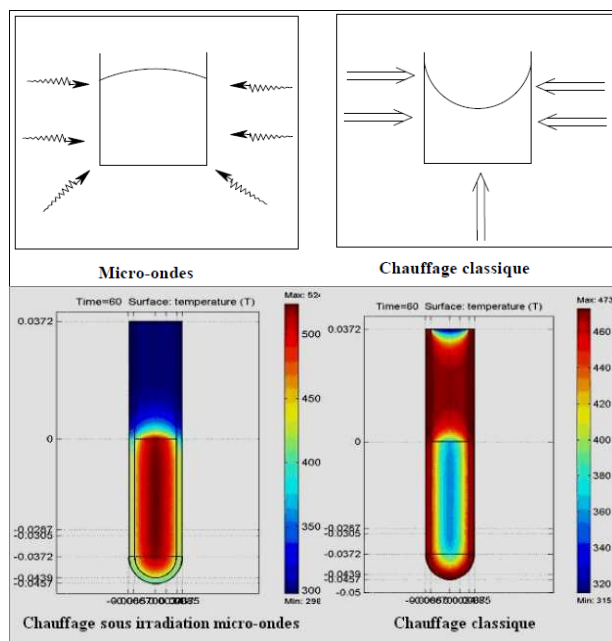


Figure 29. Modélisation des gradients de température d'un matériau soumis au chauffage traditionnel (a) et aux micro-ondes (b).¹¹⁴

Au sein de notre équipe, nous avons opté pour le chauffage sous irradiation micro-ondes lors de la trichloration dont il est ici question, ainsi que lors de la mise en œuvre des couplages pallado-catalysés pour la substitution du chlore porté par le carbone en position 7 du noyau pyrido[3,2-*d*]pyrimidine.

II.5.2 – Chloration de la 1*H*,3*H*-pyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-dione 4

La trichloration de la dione **4** nécessite d'affecter non seulement les deux fonctions carbonyles, mais également de substituer l'un des carbones du cycle pyridinique, à savoir le carbone en position 7. Lors d'un travail relativement ancien, l'équipe de Shimao¹¹⁵ a réalisé la chloration de [1,10]phénanthroline **L119** en positions 3 et 8, en utilisant le couple $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$, laissant ainsi augurer que ce système réactionnel peut permettre la chloration d'un noyau pyridinique en position 3 de l'azote.

¹¹⁴ Koubachi, J.; « *Thèse de doctorat* »; Développement et application des réactions d'arylations et d'alcénylations directes palladocatalysées pour la synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines diversement substituées; Université d'Orléans (France) - Université Sultan Moulay Slimane (Maroc), **2008**.

¹¹⁵ Yamada, M.; Nakamura, Y.; Hasegawa, T.; Itoh, A.; Kuroda, S.; Shimao, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2007.

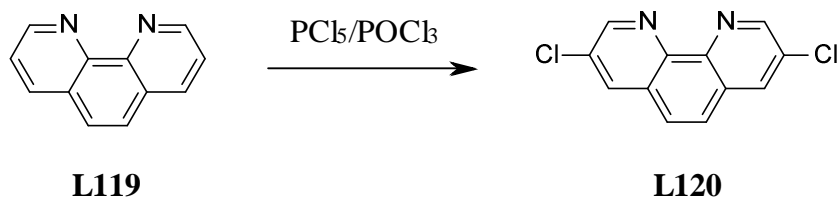


Schéma 31.

Récemment, Fish et *al.*¹¹⁶ ont rapporté la chloration de la 7-bromo-2*H*-isoquinolin-1-one **L121**, réussissant à synthétiser la 7-bromo-1-chloroisoquinoléine **L122** au reflux de POCl_3 . En modifiant les conditions opératoires (fusion du composé **L121** avec PCl_5 à 140°C) ils ont non seulement constaté la chloration de la fonction amide, mais également celle de la position 4, ce qui leur a permis d'accéder au composé **L123**. Bien qu'aucun détail ne soit donné ni au niveau des temps réactionnels et ni en terme de rendements, cette séquence peut être envisagée sur la 1*H*,3*H*-pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-dione **4**.

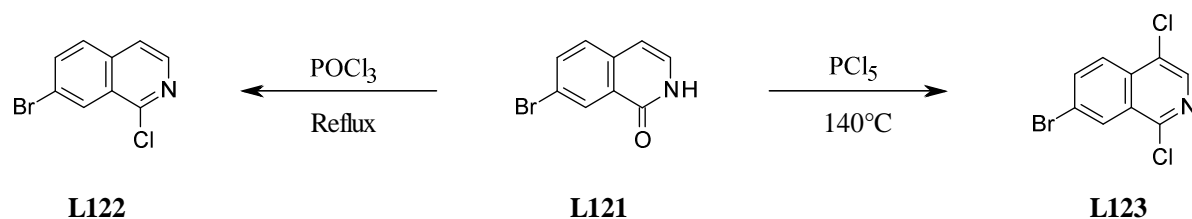


Schéma 32.

Vu le contexte bibliographique limité, quelques essais ont été nécessaires pour optimiser la trichloration de la 1*H*,3*H*-pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-dione **4**.

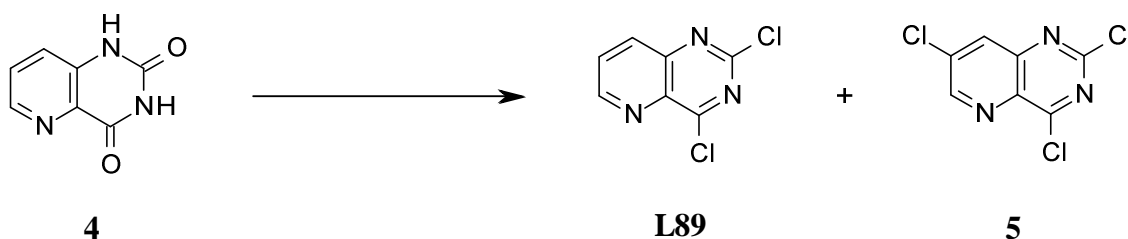


Schéma 33.

¹¹⁶ Fish, V. P.; Barber, C. G.; Brown, D. G.; Butt, R.; Collis, M. G.; Dickinson, R. P.; Henry, T. B.; Horne, V. A.; Huggins, J. P.; King, E.; O'Gara, M.; McCleverty, D.; McIntosh, F.; Phillips, C.; Webster, R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2341.

Tableau 2. Optimisation de la trichloration du composé **4**.

Entrée	Conditions	T(C°)	Temps (h)	Rdt (%)	
				L89	5
1	PCl ₅ (4 équiv)	145°C	12	34	-
2	POCl ₃ /PCl ₅ (4 équiv)	130°C	6	58	2
3	POCl ₃ /PCl ₅ (4 équiv)	130°C	24	49	5
4	POCl ₃ /PCl ₅ (4 équiv)	M.O, 160°C	2	20	39
5	POCl ₃ /PCl ₅ (6 équiv)	M.O, 160°C	2	-	62
6 ^b	POCl ₃	M.O, 160°C	4	-	-

^b Récupération du composé **4**.

La première réaction de chloration de la dione **4** a été réalisée selon les conditions décrites par Fish et *al.*¹¹⁶ Malheureusement, après 12 heures de réaction, aucune trace du trichloré **5** n'est observée, seul le composé **L89** est isolé avec un rendement de 34% (entrée 1, Tableau 2). Le deuxième essai a été entrepris dans un mélange POCl₃/PCl₅ par chauffage classique, il conduit respectivement aux pyridopyrimidines **L89** et **5** avec des rendements de 58% et 2%, après six heures de réaction (entrée 2, Tableau 2). Le prolongement du temps réactionnel à 24 heures, a permis d'améliorer légèrement le rendement du produit **5** de 2% à 5%, et de diminuer sensiblement le rendement du dichloré **L89** de 58% à 49% (entrée 3, Tableau 2).

Nous avons ensuite utilisé les dernières conditions citées, tout en activant le milieu réactionnel par irradiation micro-ondes à 160°C. Après 2 heures de réaction, le composé **5** est obtenu majoritairement avec un rendement de 39%, alors que le rendement du produit **L89** décroît à 20% (entrée 4, Tableau 2). L'augmentation du nombre d'équivalent de PCl₅ a permis d'engendrer uniquement le trichloré **5** avec un rendement satisfaisant de 62% (entrée 5, Tableau 2). Ce résultat peut s'expliquer par la conversion totale de la 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **L89** en 2,4,7-trichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **5**. A signaler que la présence de PCl₅ est indispensable pour mener à bien la dichloration et la trichloration de la 1*H*,3*H*-pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-dione **4**, puisque sa suppression ne permet ni l'obtention de **L89** ni celle de **5** (entrée 6, Tableau 2).^{117,118}

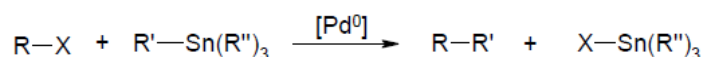
¹¹⁷ Routier, S.; Guillaumet, G.; Tikad, A.; Dehbi, O. PCT Int. Appl. WO 2011135259, *Chem. Abstr.* **2011**, 155, 615363.

¹¹⁸ Tikad, A.; Akssira, M.; Massip, S.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G.; Routier, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 45, 4523.

II.6 – Synthèse de la 2,7-dichloropyrido[3,2-d]pyrimidine 6

II.6.1 - Rappel sur le couplage de Stille

Le couplage de Stille permet la formation d'une liaison C-C *via* une réaction pallado-catalysée entre un organostannane, d'une part, et un dérivé halogéné, triflate, acétate,...etc, d'autre part :



La réaction se déroule en trois étapes :

- Addition oxydante : Le palladium s'insère dans la liaison R-X et passe du degré d'oxydation 0 à II.
- Transmétallation : Le groupement R' est échangé avec l'atome ou le groupement X, cette séquence constituant l'étape limitante du couplage.
- Elimination réductrice : Le produit de couplage est libéré et le Pd⁰ est régénéré.¹¹⁹

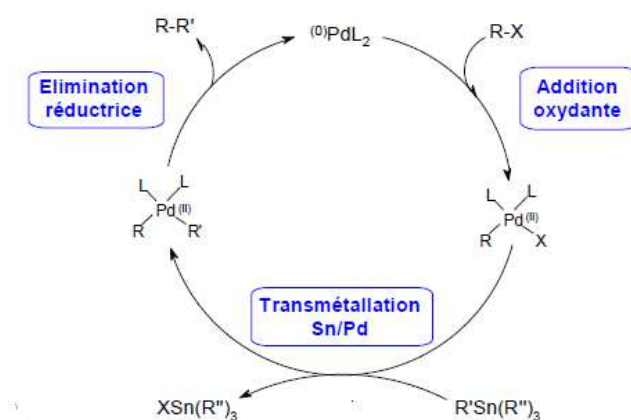


Schéma 34.

II.6.2 - Synthèse de la 2,7-dichloropyrido[3,2-d]pyrimidine 6

Notre équipe a préparé, lors de travaux antérieurs, le composé **L96** monochloré en position 2, par deshalogénéation sélective du chlore en position 4 présent dans le produit **L89** et ce, *via* une réaction catalysée au palladium, dans les conditions du couplage de Stille.⁵⁵

¹¹⁹ Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1986**, 25, 508.

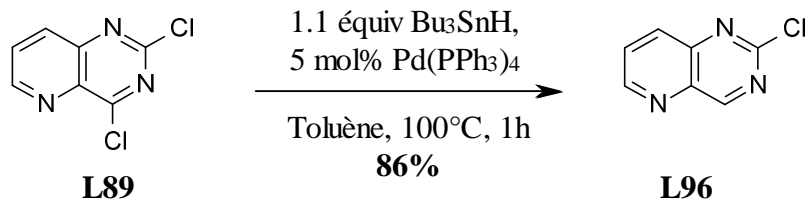


Schéma 35.

Nous avons ensuite, au départ du dérivé trichloré **5**, utilisé les mêmes conditions, mais en réduisant le temps de la réaction d'une heure à 10 minutes ce qui permet d'obtenir le produit dichloré **6**, avec un rendement de 90%.¹¹⁷

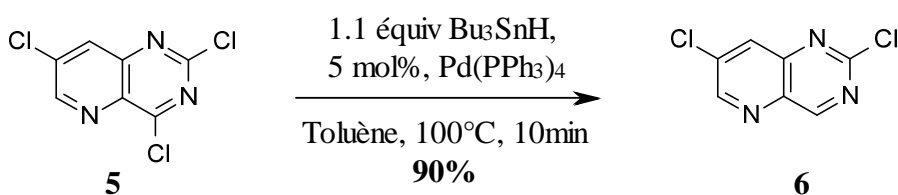


Schéma 36.

Nous rappelons, ici, que la preuve de la régiosélectivité de la deshalogénéation en position 4 des composés **L89** et **5**, a été apportée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP du composé **L96** fait apparaître un proton en position 4 et un atome de chlore en position 2, de la même manière celle de la pyridopyrimidine **6** montre la présence d'un proton en position 4, ainsi que deux atomes de chlore en positions 2 et 7.

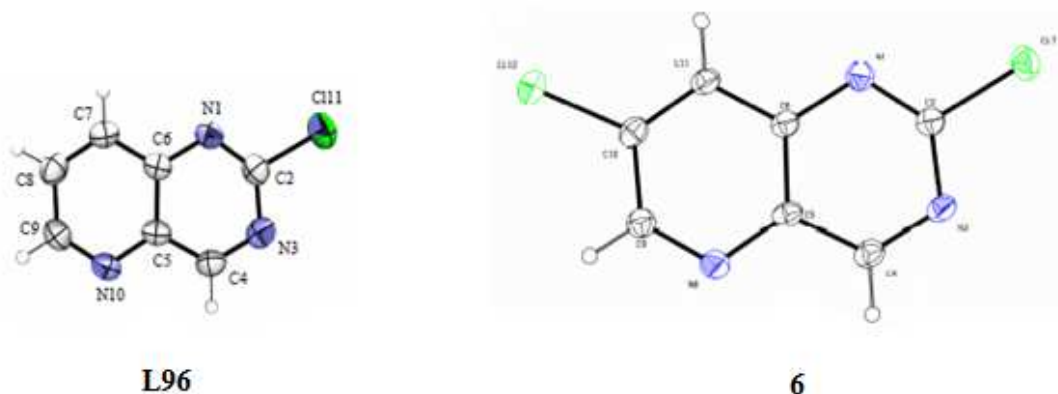
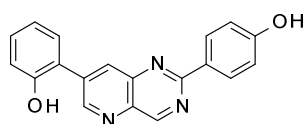


Figure 30. Représentations ORTEP des composés **L96** et **6**.

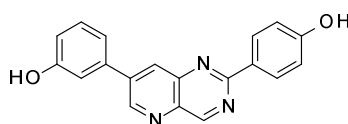
III – SYNTHÈSE DE PYRIDO[3,2-*d*]PYRIMIDINES POSSEDANT DES MOTIFS HÉTÉROARYLES EN POSITIONS 2 ET 7.

III.1 - Introduction

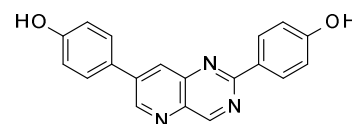
Dans l'objectif d'obtenir de puissants inhibiteurs de kinases, nous avons essayé d'étudier au mieux la relation existant entre structure et activité. Ainsi, nous sommes-nous penchés sur le cas des pyrido[3,2-*d*]pyrimidines synthétisées par mon prédécesseur A. Tikad. Les produits en question, à savoir les 2-(4-hydroxyphényl)-7-(hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidines **L124-L126**, ont montré d'intéressantes activités en matière d'inhibition de la kinase CDK5.



L124
IC₅₀ (CDK5) = 90 nM



L125
IC₅₀ (CDK5) = 110 nM



L126
IC₅₀ (CDK5) = 120 nM

Figure 31. Activité des 2-(4-hydroxyphényl)-7-(hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidines vis-à-vis de la kinase CDK5.

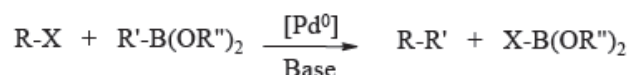
Nous avons précédemment mentionné dans l'introduction de ce chapitre que la synthèse de nouveaux produits à visée thérapeutique s'articule, le plus souvent, autour de la dérivatisation et/ou l'amélioration de molécules et de références déjà existantes. De ce fait, nous avons pris les produits **L124-L126** comme modèles, sur lesquels nous avons réalisé une première série de pharmacomodulations.

III.2 - Couplage de Suzuki-Miyaura en position 2 du composé 6

III.2.1 - Rappel sur le couplage de Suzuki-Miyaura

Le couplage de Suzuki-Miyaura permet la formation d'une liaison C-C par l'intermédiaire d'une réaction pallado-catalysée, entre un acide ou un ester boronique et un dérivé halogéné en présence d'une base.¹²⁰ Ce type de réaction se déroule la plupart du temps dans un solvant hydroxylé et possède comme net avantage la compatibilité avec de nombreuses fonctions organiques, ainsi que la formation de sous-produits non toxiques.

¹²⁰ (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972. (c) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 9633.



La réaction se déroule en quatre étapes :

- Addition oxydante : Le palladium s'insère dans la liaison R-X et passe du degré d'oxydation 0 à II.
- Activation : L'halogène est substitué par un nucléophile provenant de la base, ce qui active l'espèce palladiée (de degré d'oxydation II).
- Transmétallation : L'acide boronique est préalablement transformé en sel¹²¹ puis le groupement R' est échangé.
- Elimination réductrice : Le Pd⁰ est régénéré et le produit final libéré.

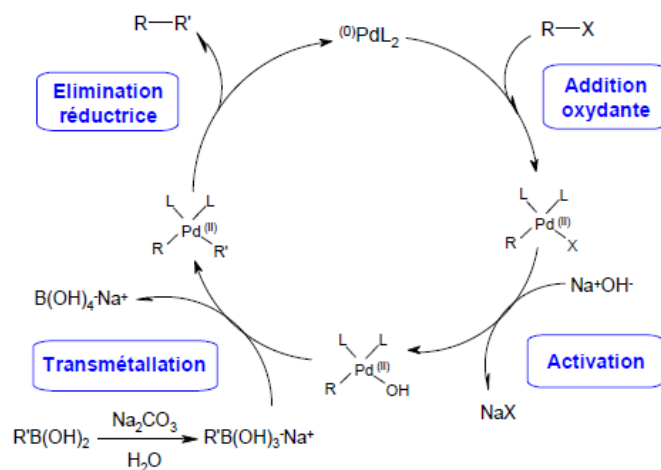


Schéma 37.

III.2.2 – Synthèse des 7-chloro-2-hydroxyphénylpyrido[3,2-d]pyrimidines 7-9

Nous avons remarqué grâce à des travaux réalisés au sein de notre groupe, sur les composés **L124-L126**, que la présence du groupement 4-hydroxyphényle sur la position 2 du noyau pyridopyrimidinique constituait un prérequis intéressant pour accéder à des molécules capables d'inhiber les kinases. Ce constat nous a poussés à introduire cette entité aryle sur le carbone en position 2, puis à placer divers noyaux aryles et hétéroaryles sur le carbone en position 7, en espérant une répercussion positive sur l'activité.

¹²¹ Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8151.

L'obtention de structures diarylées à l'image des produits **L124-L126** nécessite la réalisation de deux couplages de Suzuki-Miyaura successifs. Le premier d'entre eux sert à synthétiser les 7-chloro-2-(hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidines **7-9**, en faisant réagir la 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **6** avec les acides ortho, méta et para-hydroxyphénylboroniques, tandis que le deuxième couplage permet d'obtenir les produits recherchés.

La 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **6** est ainsi engagée dans un couplage de type Suzuki-Miyaura, avec un équivalent d'acide hydroxyphénylboronique, en présence de carbonate de sodium, d'une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄ dans un mélange toluène/EtOH (2/1) à 100°C, pendant 4 heures.^{54,55}

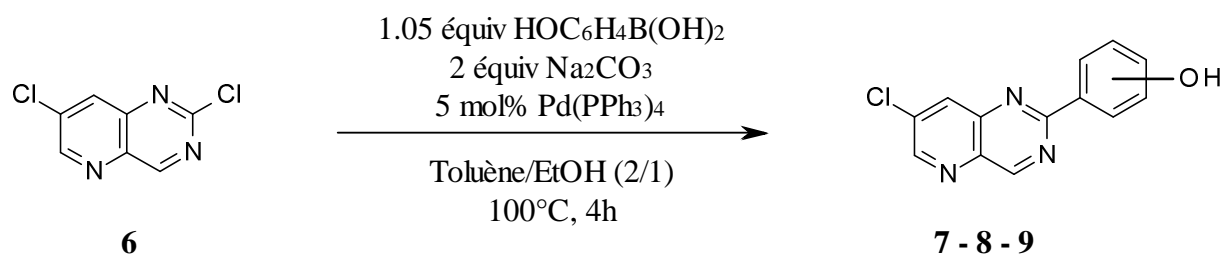


Schéma 38.

Les produits ainsi synthétisés avec les rendements enregistrés lors de leurs synthèses sont regroupés dans le tableau 3.

Tableau 3. Synthèse des 7-chloro-2-(hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidines.

Entrée	Produit synthétisé	Rdt (%)
1		73
2		69
3		61

Pour confirmer la régiosélectivité du couplage de Suzuki-Miyaura en position 2 de la 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **6**, le composé **7** est engagé dans une réaction de déshalogénéation. Le premier test de déshalogénéation du composé **7** a été réalisé en présence de 1,2 équivalents de Bu₃SnH, 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ dans le toluène à 100°C. Malheureusement, après 24 heures de réaction, la totalité du composé **7** a été récupérée.

L'activation aux micro-ondes à 140°C dans les mêmes conditions n'a rien apporté, puisqu'aucune trace du produit souhaité n'a été observée. Par contre, menée dans le THF sous irradiations micro-ondes à 150°C, en présence de 0,1 équivalent de Pd(OAc)₂, 0,2 équivalent de Xantphos, 3 équivalents de Et₃N et 2 équivalents d'acide formique, la réaction conduit après 15 minutes, au composé souhaité **L127** avec un rendement de 54% .

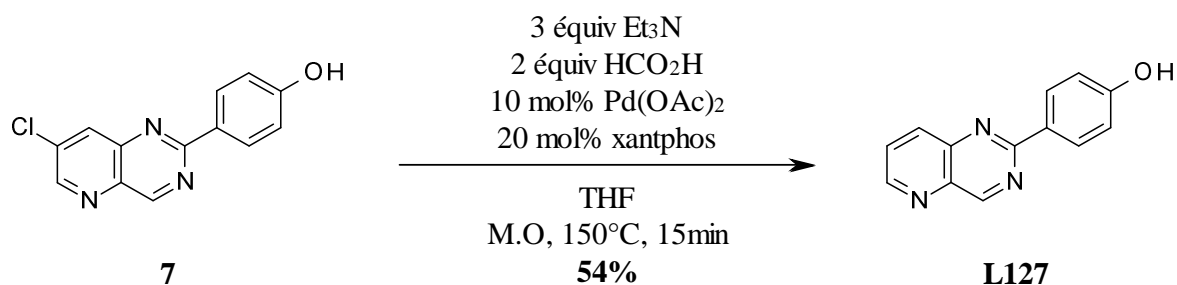


Schéma 39.

L'étude du spectre COSY réalisé sur le composé **L127**, montre le couplage entre le proton en position 7 et les deux hydrogènes H₆ et H₈, ce qui prouve la structure du produit attendu ainsi que la régiosélectivité du couplage en position 2 du produit **6**.

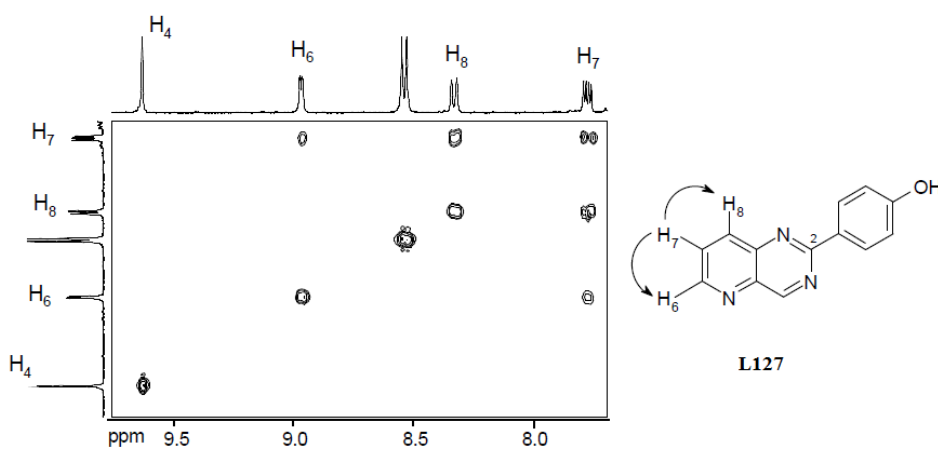


Figure 32. Spectre COSY du composé **L127**.

III.3 – Couplage de Suzuki-Miyaura en position 7 des composés 7-9

La deuxième étape réside dans un deuxième couplage de Suzuki-Miyaura entre les intermédiaires **7-9** et divers acides boroniques. Les conditions adoptées lors de ce couplage diffèrent de celles du premier par la nature de la base ainsi que par le temps et le mode du chauffage.

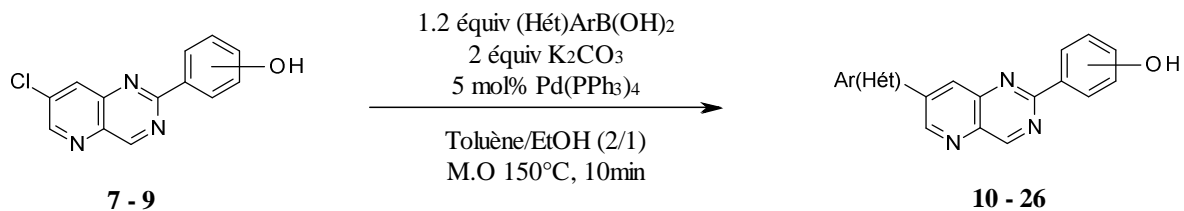


Schéma 40.

Les composés ainsi synthétisés et les rendements en produits isolés sont regroupés dans le tableau 4.

Tableau 4. Rendements des synthèses des 2,7-diarylpyrido[3,2-*d*]pyrimidines **10-26**.

Entrée	Produit synthétisé	Rdt (%)	Rdt (%)
1		10	65
2		11	67
3		12	55
4		13	75
5		14	88
6		15	77
7		16	66
8		17	80
9		18	77
10		19	88
11		20	82
12		21	70
13		22	70
14		23	63
15		24	65
16		25	68
17		26	74

Remarque :

L'inexistence sur le marché des acides boroniques **L128**, **27** et **28**, nous a obligés de synthétiser le 4-hydroxy-3-méthoxyphényltrifluoroborate de potassium **28** à partir du 4-bromo-2-méthoxyphénol **L129**.

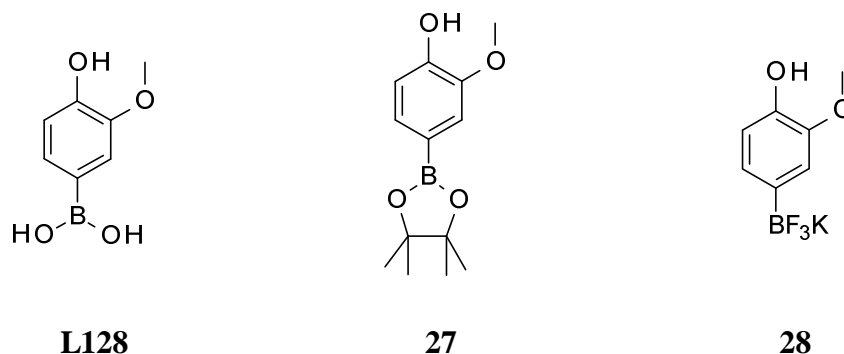


Figure 33. Produits boroniques indisponibles sur le marché.

L'obtention du composé **28** débute par la boration du 4-bromo-2-méthoxyphénol **L129** *via* sa mise en réaction avec le 4,4,5,5-tétraméthyl-2-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane, en présence d'acétate de potassium et de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium(II), au reflux de 1,4-dioxane. La synthèse prend fin par la transformation de l'ester boronique généré **27** en trifluoroborate de potassium **28** et ce, par traitement de cet ester par le bifluorure de potassium au sein du méthanol.¹²²

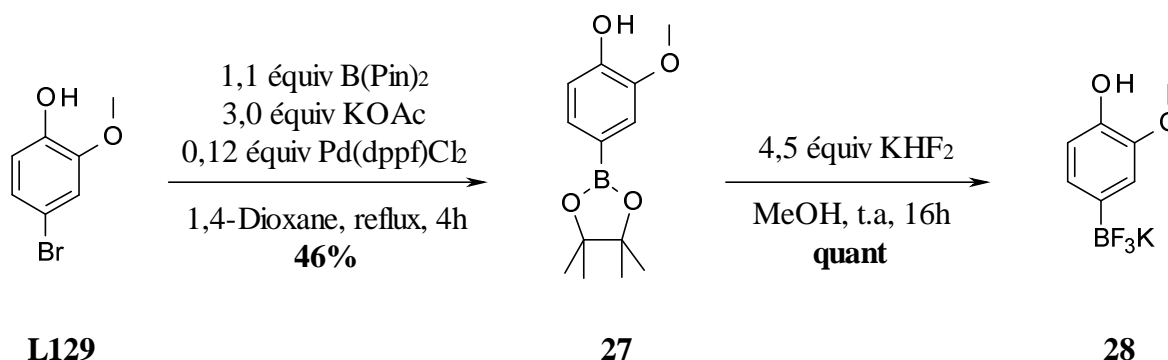


Schéma 41.

Le dérivé **28** ainsi préparé permet d'accéder au composé **12** avec un rendement de 55%.

¹²² Patterson, J. B.; Lonergan, D. G. PCT Int. Appl. WO 2008154484, *Chem. Abstr.* **2008**, 150, 55806.

A noter que les produits monocouplés **7-9** (tableau 3) et dicouplés **10-26** (tableau 4) ont été synthétisés avec des rendements oscillant entre 55% et 88%. Ces différences au niveau des rendements sont liées aux difficultés rencontrées lors de la purification chromatographique de ces produits sur colonne de silice en raison de leur polarité élevée due aux groupements hydroxyles.

Nous avons placé sur la position 7 plusieurs noyaux aryles et hétéroaryles, avec des comportements électroniques différents, avec des dimensions différentes, appartenant à des familles chimiques différentes, ce qui met l'accent sur l'efficacité du couplage de Suzuki-Miyaura en cette position. Cette diversité nous permet aussi d'entamer l'étude de la relation entre la structure des composés que nous venons de synthétiser et leurs propriétés pharmacologiques.

III.4 – Evaluation pharmacologique

Les propriétés pharmacologiques des produits diarylés **10** à **26** ont été étudiées.

Nous avons choisi, par analogie à des travaux antérieurs réalisés au sein de notre équipe, par A. Tikad, d'évaluer le pouvoir inhibiteur de ces produits sur des kinases et notamment sur CDK5, DYRK1A, GSK3 et CK1. Ces diverses études ont été effectuées au sein du laboratoire du Dr. L. Meijer au sein de la Station Biologique CNRS à Roscoff.

Dans le cadre du partenariat qui lie notre équipe à celle du Dr. C. Guillouzo (INSERM à Rennes), ont été réalisés des tests cellulaires pour évaluer la cytotoxicité de nos composés par rapport à des cellules saines, représentées ici par les fibroblastes. En effet, nous sommes en attente d'une toxicité minimisée ou, dans le cas idéal, d'une absence de toxicité sur ce type de cellules. En parallèle, ils ont permis de déterminer la capacité de nos produits à inhiber la prolifération de cellules cancéreuses, et ce sur les lignées Huh7 (foie), Caco (colon), MDA-MB 231 (sein), HCT 116 (colon), PC3 (prostate) et NCI (poumon). Lors de la réalisation de ces évaluations, de nombreux dérivés sont utilisés en référence, la Roscovitine, inhibiteur de CDK en phase clinique III, qui n'est pas toxique mais statique, la doxorubicine, cytotoxique très puissant, inhibiteur des topoisomérases et enfin le taxol, cytotoxique puissant agissant comme poison du fuseau mitotique.

III.4.1 - Inhibition des kinases

En matière d'inhibition des kinases, les valeurs des IC_{50} obtenues pour chacune des cibles pour les différentes molécules testées sont récapitulées sur le tableau 5. En rouge sont soulignées les valeurs inférieures ou égales à 150 nM et en bleu les valeurs comprises entre 150 nM et 1 μ M. Cette représentation permet de repérer clairement les évolutions des activités en fonctions des structures.

Nous nommerons également, par convention **B** le noyau hétéroaromatique accroché en C-7 de la pyridopyrimidine et **A** le cycle qui est accroché en C-2 de notre charpente centrale.

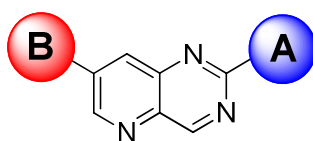
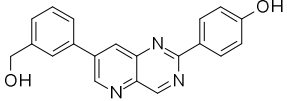
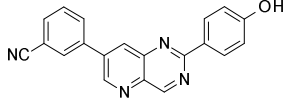
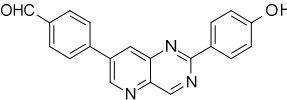
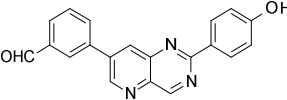
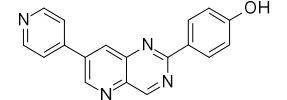
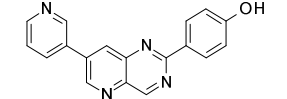
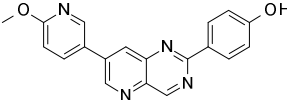
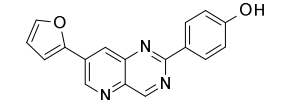
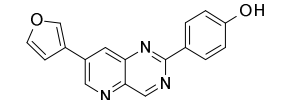
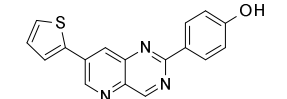
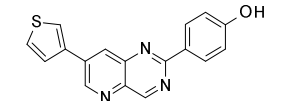
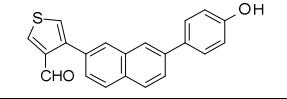
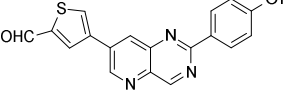


Figure 34. Pyrido[3,2-*d*]pyrimidines diarylées en positions C-2 et C-7.

Tableau 5a. Résultats des tests sur CDK5, DYRK1A, GSK3 et CK1.

Entrée	Molécule testée	IC_{50} (μ M)			
		CDK5	DYRK1A	GSK3	CK1
1	 L124	0.09	2.7	≥ 100	-
2	 10	>10	5.2	>10	1.7
3	 L125	0.11	2.4	>100	-
4	 11	0.72	0.74	4	2.1
5	 L126	0.12	0.93	26	-
6	 12	0.21	0.25	4.7	5
7	 13	0.43	5.3	>10	>10

Tableau 5b. Résultats des tests sur CDK5, DYRK1A, GSK3 et CK1.

Entrée	Molécule testée	IC ₅₀ (μM)				
		CDK5	DYRK1A	GSK3	CK1	
1		14	>10	>10	>10	>10
2		15	>10	>10	>10	-
3		16	0.17	0.88	>10	>10
4		17	0.81	0.15	>10	>10
5		18	0.13	>10	>10	-
6		19	0.65	>10	>10	-
7		20	1.2	>10	>10	-
8		21	1.8	>10	>10	-
9		22	0.55	>10	>10	-
10		23	0.11	>10	>10	-
11		24	0.12	>10	>10	-
12		25	0.81	0.16	3.2	>10
13		26	0.027	0.31	0.43	>10

Les premières modulations obtenues au laboratoire **L124-L126** nous ont conduits à élaborer une stratégie permettant de jauger l'influence de la nature des cycles et des fonctions associées à ce cycle et ce, en deux positions du noyau pyridopyrimidine. Ces premiers travaux

semblent montrer que l'introduction de cycles aromatiques équipés de fonctions hydroxyles en para sur le cycle **A** et en ortho et méta sur le cycle **B** est nécessaire pour engendrer une inhibition de la CDK5.

Les premières modulations nous ont conduits aux produits **10** et **11**. Ces molécules sont malheureusement moins actives que les précédentes, les activités mesurées montrant que l'hydroxyle sur le cycle **A** doit impérativement être positionné en para pour qu'une efficacité s'exerce. C'est pour cette raison que l'ensemble des autres produits du tableau 5 fait état de la présence d'un parahydroxybenzène en C-2.

En position para, nous avons pu restaurer l'activité en utilisant la fonction aldéhydique (tableau 5b, entrée 3) montrant ainsi que le caractère accepteur de liaison hydrogène est primordial.

Nous avons pu utiliser la position méta de ce cycle et le substituer par un groupe éther méthylique à condition que le groupe hydroxyle indispensable à l'activité soit présent en para (tableau 5a, entrée 6) prouvant ainsi que l'addition d'une fraction hydrophobe n'entraînait pas forcément une perte totale d'activité. L'utilisation d'autres groupes donneurs accepteurs de liaison hydrogène est assez bien acceptée et le déplacement de l'hydroxyle, en para du cycle **B**, d'un méthylène donne accès au composé **13** (tableau 5a, entrée 7) qui est moins actif que la référence **L126**. La modification de l'encombrement mais aussi de la basicité ou encore de la position des doublets accepteurs de liaisons hydrogènes n'est pas bien tolérée. Cette réduction d'un facteur 3.5 de l'activité est toutefois moindre que celle observée lorsque le CH₂OH est en méta (tableau 5b, entrée 1), dans ce cas aucune action sur CDK5 n'est observée, ni sur aucune autre kinase d'ailleurs. Un résultat similaire est obtenu lorsque une fonction nitrile est placée en para (tableau 5b, entrée 2). Le seul groupe qui permet un maintien de l'activité lorsqu'il est placé en méta du cycle **B** est le motif formyle, le composé **17** restant relativement actif sur CDK5 avec une IC₅₀ de 810 nM (tableau 5b, entrée 4).

-
- On entend par groupe donneur accepteur de liaison hydrogène un groupement fonctionnel capable de donner à la cible biologique un proton acide ou encore d'accepter *via* des doublets électroniques libres un proton acide provenant de cette même cible biologique. Un exemple d'un tel groupe est le OH capable de donner son proton mais aussi de profiter de la forte densité électronique de ses doublets pour créer un autre type de liaison hydrogène.

Sur le cycle **B** nous avons alors pensé qu'un hétérocycle pourrait apporter *via* son hétéroatome les doublets nécessaires à l'activité, moduler légèrement la géométrie et l'encombrement de façon à mieux épouser le site actif et laisser par la suite plus d'opportunités en termes de fonctionnalisation. C'est à ce moment que nous avons utilisé la pyridine. Une fois encore la position para pour l'atome d'azote est privilégiée, confirmant ainsi nos hypothèses. Le produit **18** (tableau 5b, entrée 5) a révélé une activité comparable au phénol **L126** avec une IC₅₀ sur CDK5 de 130 nM. A la vue de ces résultats et des précédentes études, il n'est donc pas surprenant de constater la perte d'efficacité du dérivé **19** et du dérivé **20** (tableau 5b, entrées 6 et 7).

Une stratégie de réduction de la taille de l'hétérocycle nous a conduits à l'utilisation du furane et du thiophène. En série furane, l'oxygène est mieux positionné lorsque l'hétéroatome est en position 3 par rapport à la jonction entre les deux hétérocycles, confirmant ainsi les études précédentes. Toutefois nous n'atteignons pas la gamme du nanomolaire avec les composés **21** et **22** (tableau 5b, entrées 8 et 9). Cet objectif est atteint en utilisant l'isostérie soufre *versus* oxygène. Dans ce cas les doublets électroniques sont plus mous et la taille du cycle augmente. Cette stratégie conduit à deux produits **23** et **24** (tableau 5b, entrées 10 et 11) actifs dans la gamme attendue des 100 nM. Enfin l'introduction d'un groupe CHO sur ce cycle montre encore une fois une préférence puisque positionné en position 3 du soufre, la planéité de la molécule décroît et l'activité aussi (tableau 5b, entrée 12), tandis que son positionnement en position 2 de l'atome de soufre accroît de façon significative l'efficacité (tableau 5b, entrée 13).

Le composé **26** (entrée 20, IC₅₀ = 27 nM) est la molécule la plus active que nous n'ayons jamais obtenu sur CDK 5 avec la géométrie trisaromatique en V. Cette molécule s'avère un bon candidat pour un développement ultérieur.

A ce stade, disposant d'une librairie assez conséquente de produits, nous avons tenté d'étudier la sélectivité associée à nos composés. Les effets sur les autres kinases que sont GSK3 et CK1 sont nettement moindres qu'avec la CDK5, ne dépassant pas, par exemple, les 4 et 2.1 μM avec le composé **11** respectivement. Toutefois, la majeure partie de nos produits affecte la DYRK1A de façon non négligeable. La plupart des molécules très actives sur CDK5 tels que **L125**, **L126**, **16** et **26** affectent plus DYRK1A que GSK3. D'autres produits semblent parfaitement sélectifs car n'affectant qu'une seule des deux enzymes. Il s'agit par exemple des pyridopyrimidines **18**, **19**, **22-24** qui sont parfaitement inactives sur DYRK1A. A

remarquer d'ailleurs que cette sélectivité s'exprime lorsque le cycle **B** n'est pas équipé de fonctions chimiques additionnelles.

A ce niveau, nous pouvons sélectionner quelques composés qui semblent engendrer des inhibitions fortes de CDK5. Il serait intéressant de voir si l'introduction d'une rotule entre les divers cycles (pyridopyrimidine, **A** et **B**) formant la structure en **V** ne permettrait pas d'atteindre des produits plus actifs sur l'une ou l'autre des kinases en notre possession, mais tout d'abord nous avons voulu mesurer l'impact de ces pyridopyrimidines sur quelques lignées cellulaires.

III.4.2 - Cytotoxicité

En parallèle, nous avons cherché à savoir si nos molécules ont un effet notable en matière de cytotoxicité sur les cellules saines ou cancéreuses afin de déterminer si elles conviennent plutôt à une utilisation comme agent antiprolifératif ou contre les maladies du système nerveux central.

Tableau 6a. Cytotoxicité sur différentes cellules humaines.

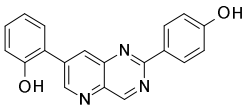
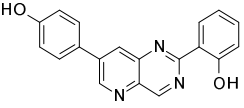
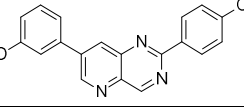
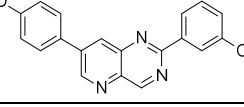
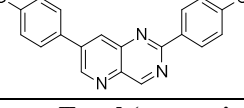
Entrée	Produit testé		IC ₅₀ (µM)						
			Fibro	NCI (poumon)	PC3 (prostate)	HCT 116 (colon)	MDA - MB 231 (sein)	Caco (colon)	Huh7 (foie)
1		L124	>25	>25	20	20	>25	20	25
2		10	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
3		L125	>25	20	9	7	>25	4	10
4		11	20	20	20	10	20	12	10
5		L126	>25	>25	25	12	>25	7	12
11	Taxol (cytotoxique)		0.2	0.2	0.004	0.0015	0.05	0.03	0.003
12	Doxorubicine (cytotoxique)		0.2	0.2	0.1	0.04	0.01	0.04	0.15
13	Roscovitine (CDK P.C III)		9	5	1.2	1.2	5	4	1.5
14	DMSO (solvant)		>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25

Tableau 6b. Cytotoxicité sur différentes cellules humaines.

Entrée	Produit testé		IC ₅₀ (µM)						
			Fibro	NCI (poumon)	PC3 (prostate)	HCT 116 (colon)	MDA - MB 231 (sein)	Caco (colon)	Huh7 (foie)
1		12	7	5	7	2	15	6	4
2		13	25	25	5	7	25	7	8
3		14	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
4		15	>25	>25	>25	>25	>25	3	>25
5		16	25	>25	10	15	20	10	20
6		17	20	5	15	25	10	5	12
7		21	15	>25	4	5	20	7	6
8		22	>25	>25	>25	7	>25	2	>25
9		23	>25	>25	>25	4	25	3	2
10		24	>25	>25	>25	15	>25	10	>25
11		25	20	15	15	15	15	12	10
12		26	8	>25	8	6	7	8	15
13	Taxol (cytotoxique)		0.2	0.2	0.004	0.0015	0.05	0.03	0.003
14	Doxorubicine (cytotoxique)		0.2	0.2	0.1	0.04	0.01	0.04	0.15
15	Roscovitine (CDK P.C III)		9	5	1.2	1.2	5	4	1.5
16	DMSO (solvant)		>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25

Presque toutes nos molécules ne produisent pas d'effets délétères sur les cellules quel que soit leur type. A titre de comparaison, nous avons mentionné les données obtenus pour la Roscovitine qui pourrait trouver un développement comme adjuvant pour les thérapies anticancéreuses, comme le traitement de la leucodystrophie rénale ou encore comme moyen de prévention pour les maladies du système nerveux central. Cette référence affecte les cellules dans la gamme du micromolaire, tout comme nos dérivés **L125**, **12**, **13**, **17**, **21** et **26**. Ces effets sont corrélés à ceux mesurés sur les kinases, chaque molécule agissant au moins sur une cible définie dans la gamme du nanomalaire.

N'ayant à notre disposition qu'un nombre limité de composés et n'ayant pas de produit fortement émergent, il est difficile de se restreindre à ce stade, en effet, seules des études biologiques plus poussées (détermination d'un mode d'action cellulaire approfondi) pourraient nous permettre de départager ces molécules. Le plus attractif d'entre eux reste néanmoins celui qui est le plus actif vis-à-vis des enzymes, à savoir le dérivé **26** qui montre un comportement assez homogène quelle que soit la lignée cellulaire considérée.

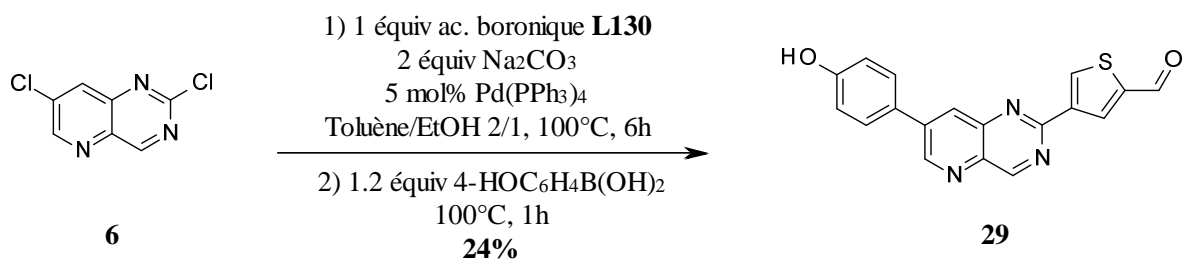
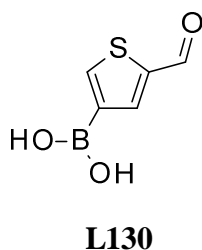
C'est donc sur cette pyridopyrimidine que nous avons tenté de faire quelques modifications structurales supplémentaires.

IV – PHARMACOMODULATIONS A PARTIR DU 7-[3-(5-FORMYL)THIENYL]-2-(4-HYDROXYPHENYL)PYRIDO[3,2-*d*]PYRIMIDINE 26

IV.1 – Synthèse du 2-(3-(5-formyl)thiényl)-7-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine

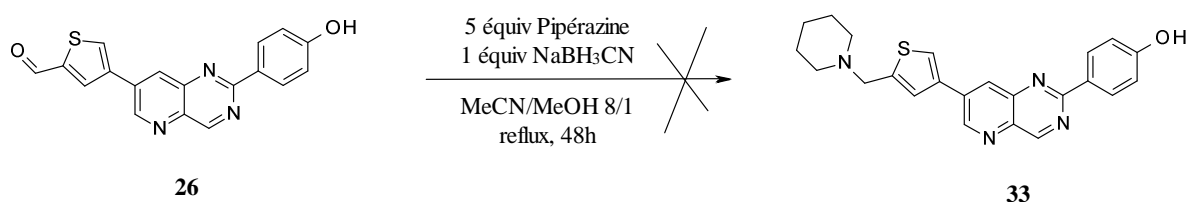
Nous avons réédité ici l'étude comparative réalisée entre les produits **10** et **11** et leurs modèles **L124** et **L125**. Pour ce faire, nous avons synthétisé le produit **29** qui correspond au dérivé **26** avec les entités introduites inversées. Nous avons ainsi placé le groupement formylthiényle en position *C*-2, tandis que le motif *p*-hydroxyphényle est fixé en position *C*-7 du cycle pyrido[3,2-*d*]pyrimidine et ce, dans le but de quantifier l'impact qu'aura ce changement sur l'inhibition des kinases et sur la cytotoxicité.

La synthèse en question se résume à deux couplages de Suzuki-Miyaura successifs, réalisés selon le mode « one pot », en utilisant les mêmes conditions opératoires que celles décrites sur le schéma 40.

**Schéma 42.****Figure 35.** Acide 5-formyl-3-thiénylboronique **L130** (produit commercial).**IV.2 – Aminations réductrices sur le 7-(3-(5-formyl)thiényl)-2-(4-hydroxyphényl)-pyridof[3,2-d]pyrimidine **26****

Nous avons réalisé une série d'aminations réductrices, qui a permis la transformation de la fonction aldéhydique du composé **26** en dérivés aminométhylés.

Pour atteindre cet objectif, nous avons effectué plusieurs essais, le premier d'entre eux a été réalisé dans l'acétonitrile en présence de méthanol comme co-solvant et en utilisant le cyanoborohydrure de sodium comme fournisseur d'hydrure, cependant la faible solubilité du produit **26** a empêché la réaction d'avoir lieu.¹²³

**Schéma 43.**

Lors de notre deuxième tentative, nous avons opté pour le DMF comme co-solvant, nous avons également changé la nature du fournisseur d'hydrure et avons, de surcroît,

¹²³ Wang, S. S.; Lee, Y. J.; Hsu, S. C.; Chang, H. O.; Yin, W. K.; Chang, L. S.; Chou, S. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 735.

légèrement acidifié le milieu par l'ajout d'une goutte d'acide acétique. Malgré ces modifications, après 48 heures à reflux, nous avons récupéré l'intégralité du produit de départ.¹²⁴

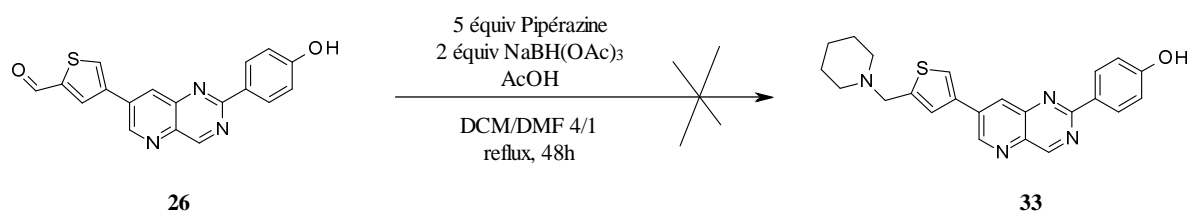


Schéma 44.

Nous avons pris la décision, après ce deuxième échec, non pas de modifier les conditions opératoires mais plutôt de changer la structure du produit de départ et ce, en protégeons le groupe hydroxyle par une entité acétalique. Nous avons donc fait réagir le produit **7** avec le chlorométhoxyméthane, pour obtenir l'intermédiaire **30**, qui est ensuite engagé dans un couplage de Suzuki-Miyaura avec l'acide 5-formyl-3-thiophène boronique **L130** suivant les mêmes conditions que celles décrites sur le schéma 40.

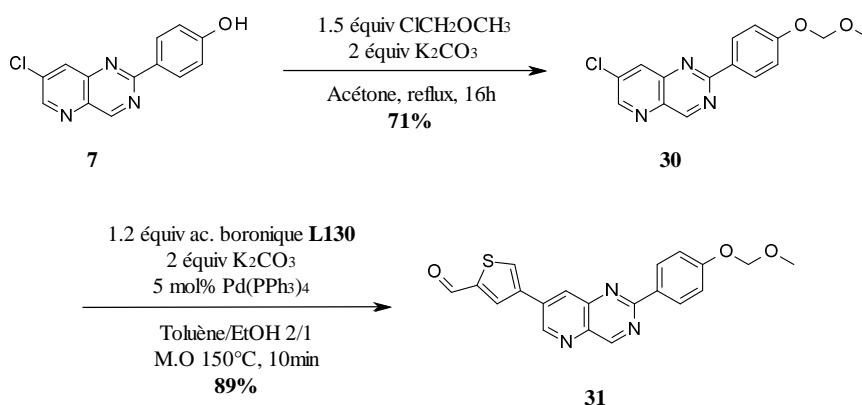


Schéma 45.

Le composé **31** ainsi synthétisé, est engagé dans une amination réductrice avec diverses amines secondaires, en présence de triacétoxyborohydrure de sodium, suivant les conditions opératoires décrites sur le schéma 44. Les produits recherchés **35-37** sont ensuite obtenus après déprotection en milieu acide de la fonction hydroxyle des intermédiaires **32, 33** et **34**.

¹²⁴ Folkes, A. J.; Ahmadi, K.; Alderton, W. K.; Alix, S.; Baker, S. J.; Box, G.; Chuckowree, I. S.; Clarke, P. A.; Depledge, P.; Eccles, S. A.; Friedman, L. S.; Hayes, A.; Hancox, T. C.; Kugendradas, A.; Lensun, L.; Moore, P.; Olivero, A. G.; Pang, J.; Patel, S.; Pergl-Wilson, G. L.; Raynaud, F. I.; Robson, A.; Saghiri, N.; Salphati, L.; Sohal, S.; Ultsch, M. H.; Valenti, M.; Wallweber, H. J. A.; Wan, N. C.; Wiesmann, C.; Workman, P.; Zhyvoloup, A.; Zvelebil, M. J.; Shuttleworth, S. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5522.

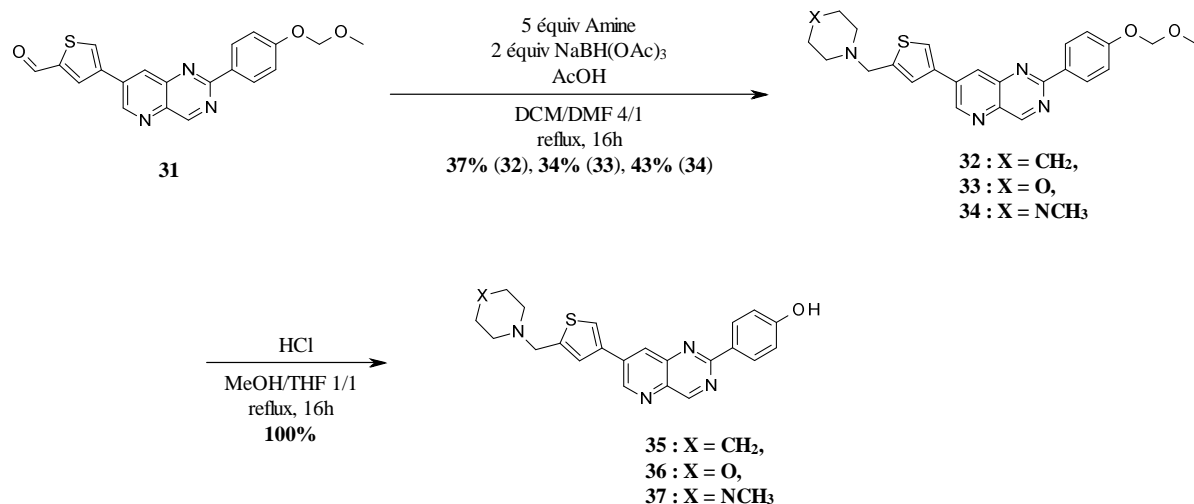


Schéma 46.

Les produits **35-37** ont été préparés *via* une autre stratégie, originale et plus innovante, qui démontre l'inexactitude des idées reçues à propos de la grande sensibilité des acides boroniques. En effet, la séquence mise en œuvre repose sur la réalisation de l'amination réductrice au départ de l'acide 5-formyl-3-thiophène boronique **L130**, suivie sans purification, par un couplage de Suzuki-Miyaura entre le composé **7** et les acides aminométhylthiophène boroniques ainsi synthétisés.¹²⁵

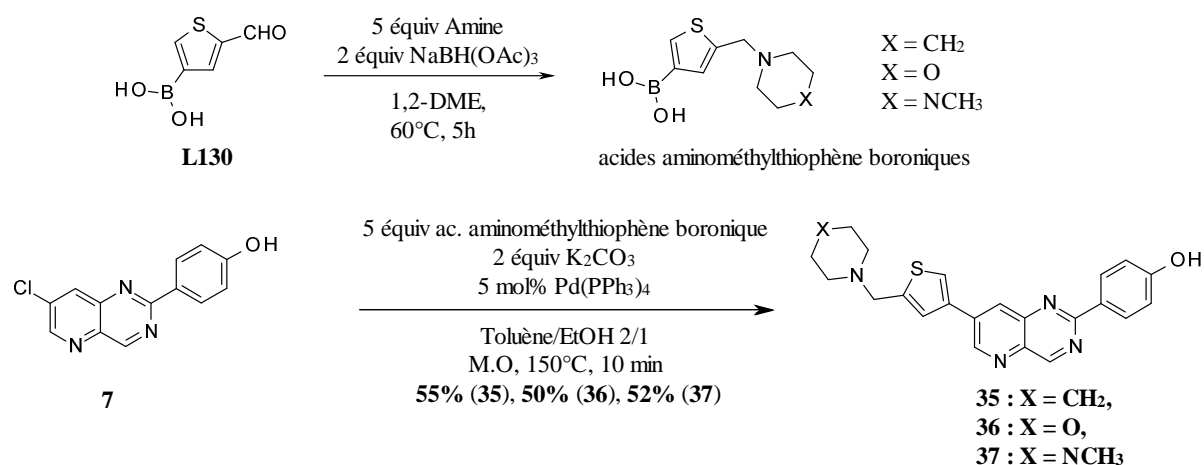


Schéma 47.

Ces deux méthodes nous ont aidés à surmonter les difficultés dues à l'insolubilité du produit **26** dans la plupart des solvants organiques, insolubilité qui a occasionné beaucoup de problèmes tant au niveau de la faisabilité de la réaction elle-même, qu'au cours des étapes de

¹²⁵ Ashwell, S.; Ezhuthachan, J.; Lyne, P. D.; Newcombe, N. J.; Pass, M.; Oza, V.; Su, M.; Toader, D.; Yu, D.; Yu, Y. PCT Int. Appl. WO 2004081008, *Chem. Abstr.* **2004**, 141, 296025.

purification. Cette insolubilité explique d'ailleurs la médiocrité des rendements enregistrés lors de la première stratégie de synthèse.

IV.3 – Synthèse du 7-(3-(5-hydroxyméthyl)thiényl)-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-d]pyrimidine 38

La dernière transformation dans laquelle nous nous sommes investis, concerne la réduction de la fonction aldéhyde en alcool. Nous avons ainsi obtenu le produit désiré **38** et ce, en faisant réagir le produit **26** avec du borohydrure de sodium. Nous avons eu recours à cette pharmacomodulation dans l'objectif de doter la nouvelle molécule d'une deuxième fonction hydroxyle et revenir ainsi à la structure générale de nos premiers modèles à savoir **L124**, **L125** et **L126** qui disposaient d'un hydroxyle phénolique de part et d'autre du cycle pyrido[3,2-d]pyrimidine.

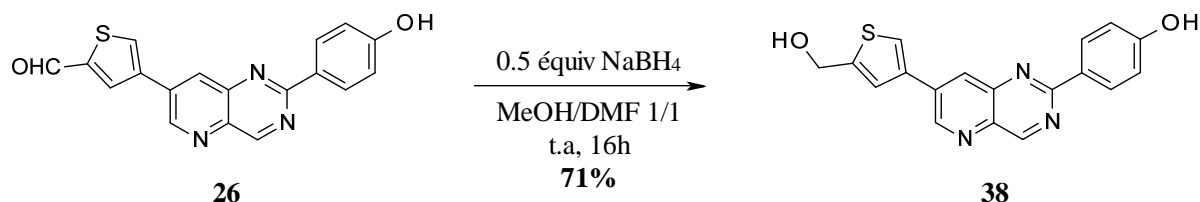


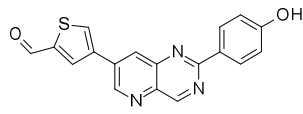
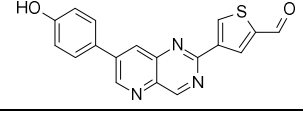
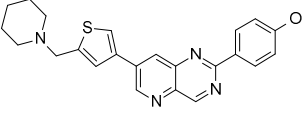
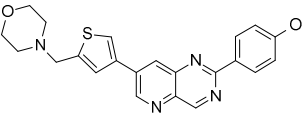
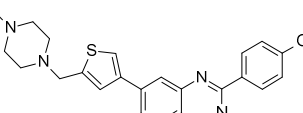
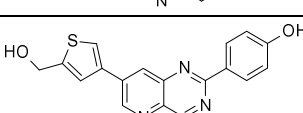
Schéma 48.

IV.4 – Evaluation pharmacologique

IV.4.1 - Inhibition des kinases

L'ensemble des produits élaborés à partir des résultats obtenus pour le composé **26** ont fait l'objet des mêmes évaluations. Les valeurs des IC₅₀ obtenues sur chacune des cibles pour les différentes molécules testées sont récapitulées sur le tableau 7 :

Tableau 7. Résultats des tests sur CDK5, DYRK1A, GSK3 et CK1.

Entrée	Molécule testée	IC ₅₀ (μM)			
		CDK5	DYRK1A	GSK3	CK1
1		0.027	0.31	0.43	>10
2		0.25	0.38	>10	>10
3		0.41	1.4	0.62	>10
4		0.3	1	0.56	6.4
5		0.16	0.97	4.7	>10
6		0.024	0.11	1.2	>10

Le composé **29** « *inverso* » perd son activité sur CDK5 et ce, d'un facteur 10. Ce résultat confirme que l'hydroxyle phénolique doit être impérativement positionné sur le cycle **A** et non pas **B**.

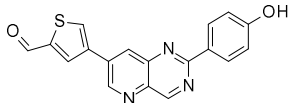
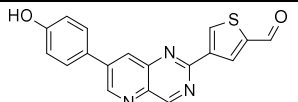
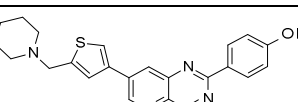

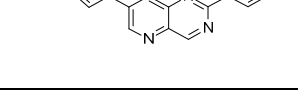
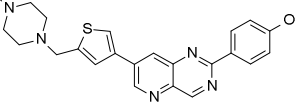
La modulation de la fonction aldéhyde a porté ses fruits puisque les molécules **35-38** affectent toutes la CDK5. Parmi les trois amines choisies pour équiper la rotule aliphatique en alpha de l'atome de soufre, la meilleure reste la *N*-méthylpipéridine (entrée 5, composé **37**). La forte solubilité engendrée par cette fraction est peut être la cause de cette augmentation d'activité comparée à celle des dérivés **35** et **36**. Toutefois une simple entité hydroxyméthyle permet le maintien total de l'activité inhibitrice sur CDK5.

Cette dernière modification permet de lever la résistance contre DYRK1A, le composé **38** inhibant cette enzyme avec une remarquable IC₅₀ de 110 nM. Plus de sélectivité est également au rendez-vous puisque la molécule **38** n'affecte toujours pas CK1 et a une activité inhibitrice nettement amoindrie sur GSK3. Le fait d'ajouter un groupe hydrophile à proximité du soufre est donc favorable dans le cas d'une inhibition de CDK5 et de DYRK1A mais pas dans celui de GSK3 qui est connue pour avoir de grandes poches très hydrophobes.

IV.4.2 - Cytotoxicité

En parallèle, nous avons cherché à savoir quel impact auront ces pharmacomodulations vis-à-vis de la cytotoxicité sur cellules saines.

Tableau 8. Cytotoxicité sur différentes cellules humaines.

Entrée	Produit testé	IC ₅₀ (μM)							
		Fibro	NCI (poumon)	PC3 (prostate)	HCT 116 (colon)	MDA - MB 231 (sein)	Caco (colon)	Huh7 (foie)	
1		26	8	>25	8	6	7	8	15
2		29	25	>25	>25	>25	25	>25	>25
3		35	20	25	8	10	9	10	20
4		36	1.5	12	6	5	5	9	5
5		37	15	10	2	10	8	6	10
6		38	5	10	3	3	4	3	6
7	Taxol (cytotoxique)		0.2	0.02	0.002	0.002	0.03	0.05	0.006
8	Doxorubicine (cytotoxique)		0.2	0.2	0.2	0.08	0.02	0.1	0.2
9	Roscovitine (CDK P.C III)		9	4	2	2	5	1.2	3
10	DMSO (solvant)		>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25

L'introduction d'un substituant hydrophile a nettement augmenté les solubilités des composés. Elle a modifié également leur action sur les kinases. Seul le dérivé **29** qui est inactif sur les enzymes l'est aussi sur les cellules, preuve que les activités sont corrélées. La molécule **35** est parfaitement comparable à notre référence **26** tandis que les molécules plus hydrophiles **36** et **37** font état d'une amélioration sur plusieurs lignées cellulaires, notamment celle du poumon. Toutefois la molécule **36** doit être écartée car elle affecte plus fortement les

cellules saines que les cellules cancéreuses. L'utilisation d'une telle molécule engendrerait une trop forte toxicité *in vivo*.

Le meilleur candidat reste le produit **38** puisque possédant un profil homogène sur toutes les lignées, s'avérant, de surcroît, comparable en tous point à la Roscovitine.

IV.5 – Pharmacomodulation à partir du 7-[3-(5-hydroxyméthyl)thiényl]-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-d]pyrimidine 38

Enfin, par acquis de conscience, nous avons voulu vérifier si les modifications effectuées sur la partie thiophénique n'avait pas modifié les paramètres sur le cycle **A** dont l'influence du groupe hydroxyle. C'est pourquoi nous avons entrepris de réaliser la méthylation sélective du phénol.

IV.5.1 – Synthèse du 7-[5-(hydroxyméthyl)-3-thiényl]-2-(4-méthoxyphényl)pyrido[3,2-d]pyrimidine 39

Nous avons mis en réaction le composé **38** avec l'iodométhane en milieu basique. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le produit **39** est isolé avec un bon rendement de 71%.¹²⁶

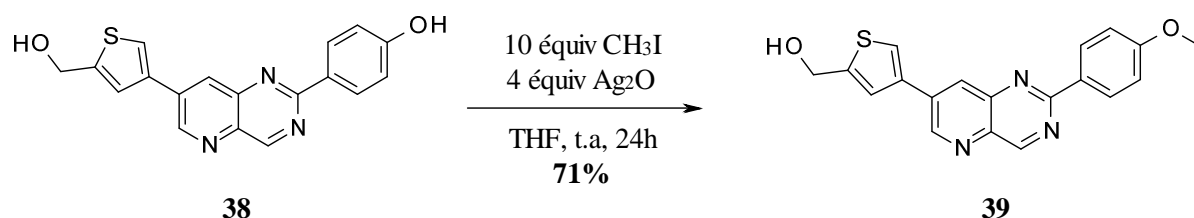
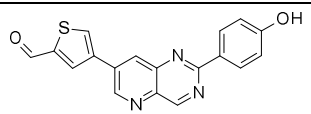
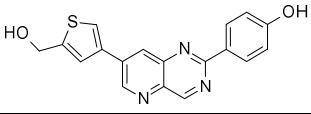
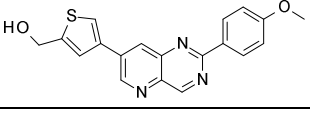


Schéma 49.

¹²⁶ Boeckman, R.K.; Liu, X. *Synthesis* **2002**, 2138.

IV.5.2 – Evaluation pharmacologique : Inhibition de kinases

Tableau 9. Résultats des tests sur CDK5, DYRK1A, GSK3 et CK1

Entrée	Molécule testée	IC ₅₀ (μM)			
		CDK5	DYRK1A	GSK3	CK1
1		0.027	0.31	0.43	>10
2		0.024	0.11	1.2	>10
3		1.6	1.3	>10	>10

La méthylation de l'alcool aromatique a entraîné une nette diminution en ce qui concerne l'inhibition de l'ensemble des kinases testées. Ce résultat confirme une fois de plus l'importance du groupement *p*-hydroxyphényle en position C-2 du cycle A pour initier l'inhibition des kinases.

V – CONCLUSIONS

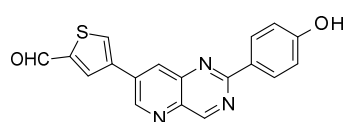
Au cours de ce chapitre, nous avons vu la synthèse de la 2,7-dichloropyrido[3,2-d]pyrimidine **6**, en utilisant une méthode développée au sein de notre équipe, simple, efficace et peu coûteuse.

Nous avons ensuite démontré l'efficacité du couplage de Suzuki-Miyaura sur les deux positions substituables de cet intermédiaire, en introduisant sur chacune d'entre elle divers groupements, qui se distinguent les uns des autres par leurs comportements électroniques, par leurs dimensions ainsi que par les familles chimiques auxquelles ils appartiennent, ce qui nous a permis de mettre au point une chimiothèque riche et diversifiée en produits diarylés.

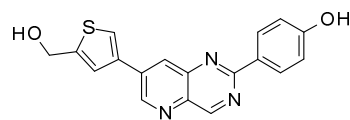
Lors de la troisième étape, nous avons réalisé en partenariat avec nos collaborateurs biologistes, l'évaluation pharmacologique des pyridopyrimidines synthétisées. Nous avons ainsi quantifié leurs capacités à inhiber les kinases CDK5, DYRK1A, GSK3 voir CK1 et, en parallèle, nous avons mesuré leur cytotoxicité sur plusieurs lignées cellulaires humaines saines et cancéreuses. Les principales conclusions que nous avons déduites des résultats sont, d'abord la nécessité du substituant *p*-hydroxyphényle sur le cycle A pour initier l'inhibition,

ainsi que l'importance de groupe donneur accepteur de liaisons hydrogènes sur le cycle **B** pour accroître cette inhibition.

Les produits que nous pouvons présenter comme étant les chefs de file de cette première série sont **26** et **38**, en effet ils inhibent la CDK5 avec des concentrations à hauteur de 20 nM et leur comportement cytotoxique est grandement semblable à celui de la Roscovitine.



26
IC₅₀ (CDK5) = 27 nM



38
IC₅₀ (CDK5) = 24 nM
IC₅₀ (DYRK1A) = 110 nM

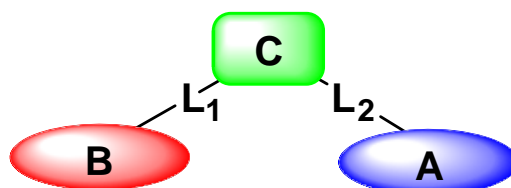
Figure 36. Produits les plus intéressants de la série 2,7-diarylpyrido[3,2-*d*]pyrimidine.

CHAPITRE III

Synthèse de pyrido[3,2-*d*]pyrimidines possédant un enchainement carbone-azote-carbone

I – INTRODUCTION

L'étude structurale que nous avons réalisée au début du précédent chapitre a montré qu'un nombre important d'inhibiteurs de kinases dispose d'un hétérocycle central **C** sur lequel sont greffés deux noyaux aromatiques ou hétéroaromatiques. Le cycle central est relié aux deux noyaux **A** et **B** par des liaisons carbone-carbone ou par des enchainements carbone-azote-carbone.



A,B,C : motifs (hétéro)aromatiques
L₁, L₂ : C-C, C-N-C

Figure 37. Forme générale en V d'inhibiteurs des kinases.

En s'inspirant de ce modèle général, nous avons fait préalablement appel, au niveau du cycle central C, au noyau pyrido[3,2-*d*]pyrimidine, puis nous avons fonctionnalisé ce motif, en le rattachant aux cycles A et B par des liaisons carbone-carbone. Nous envisageons de réaliser au cours de ce chapitre un autre genre de fonctionnalisation. En effet, pour assurer la liaison entre le squelette pyrido[3,2-*d*]pyrimidine et les cycles A et B, nous utiliserons deux types d'ancrage au lieu d'un seul, à savoir une liaison carbone-carbone et un enchainement carbone-azote-carbone.

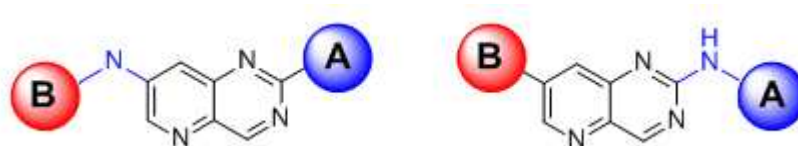


Figure 38. Pyrido[3,2-*d*]pyrimidines dotées d'enchainement carbone-azote-carbone.

II – SYNTHÈSE DE PYRIDO[3,2-*d*]PYRIMIDINES POSSEDANT UN ENCHAINEMENT CARBONE-AZOTE-CARBONE EN POSITION C-2

II.1 – Introduction

Nous nous sommes servis, une fois de plus, des produits **L124**, **L125** et **L126** comme modèles de départ. Nous avons cherché à synthétiser en premier lieu des molécules qui ne

différent des motifs choisis, que par la nature de l'enchaînement en position C-2 du noyau pyrido[3,2-*d*]pyrimidine. Les molécules en question sont accessibles selon la méthodologie décrite sur le schéma rétrosynthétique suivant :

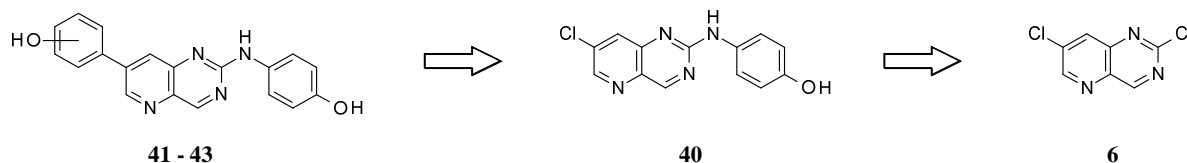


Schéma 50.

Les produits **41**, **42** et **43** sont préparés *via* un couplage de Suzuki-Miyaura entre les acides hydroxyphénylboroniques et l'intermédiaire **40**, ce dernier étant synthétisé par une S_NAr entre la 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **6** et la *p*-hydroxyaniline.

La synthèse est suivie par une étude pharmacologique pour évaluer l'effet de ce changement structural tant sur l'inhibition des kinases que sur la cytotoxicité.

II.2 – Synthèse du 7-chloro-2-(4-hydroxyanilino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 40

Nous avons synthétisé la 7-chloro-2-(4-hydroxyphénylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **40** avec un rendement de 60%, *via* l'amination de la 2,7-dichloro[3,2-*d*]pyrimidine **6** au moyen du *p*-aminophénol et ce, à reflux de 1,4-dioxane pendant 24 heures.⁵⁴

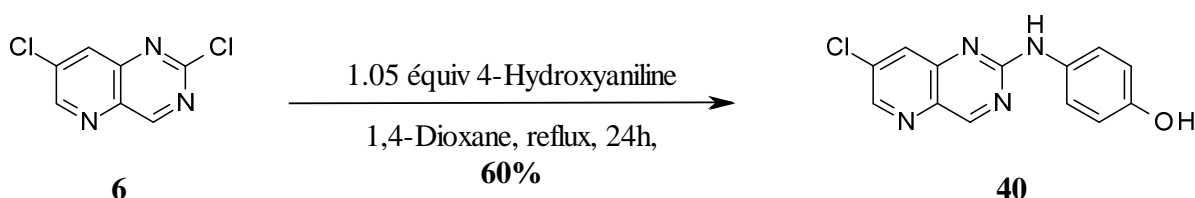
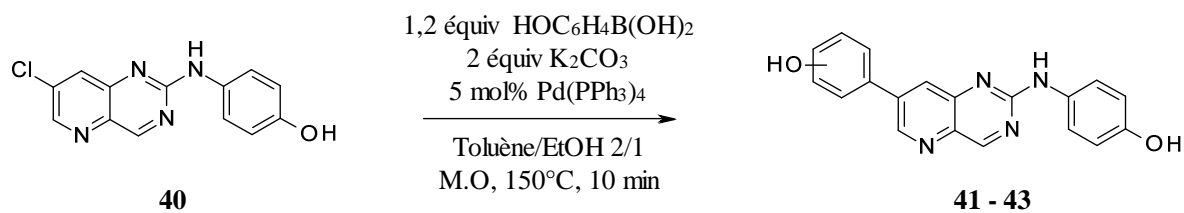


Schéma 51.

II.3 – Synthèse des pyrido[3,2-*d*]pyrimidines possédant en position C-2 un enchaînement carbone-azote-carbone 41-43

Le couplage de Suzuki-Miyaura entre le composé **40** et les acides ortho, méta et para-hydroxyphénylboroniques a été menée en présence de carbonate de potassium, d'une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄ dans un mélange toluène/EtOH (2/1) à 150°C sous irradiation micro-ondes, pendant 10 minutes.¹¹⁷

**Schéma 52.**

Les composés ainsi synthétisés et les rendements en produits isolés sont regroupés dans le tableau 10.

Tableau 10. Produits possédant en position C-2 un enchainement carbone-azote-carbone.

Entrée	Produit synthétisé	Rdt (%)
1		41 66
2		42 60
3		43 80

L'écart existant entre ces trois rendements, peut s'expliquer par les difficultés rencontrées lors de la purification de ces produits sur colonne de silice, en raison de leur polarité élevée.

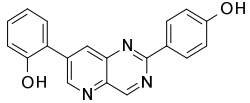
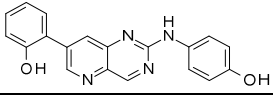
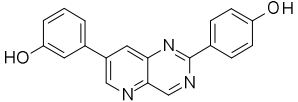
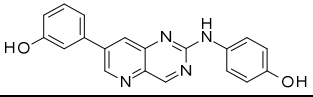
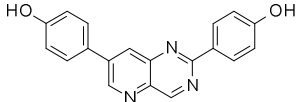
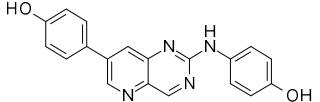
II.4 – Evaluation pharmacologique des pyrido[3,2-*d*]pyrimidines possédant en position C-2 un enchainement carbone-azote-carbone 41-43

Les propriétés pharmacologiques des 2-(4-hydroxyphénylamino)-7-hydroxyphényl-pyrido[3,2-*d*]pyrimidines **41**, **42** et **43** ont été étudiées selon les mêmes procédures que celles utilisées au chapitre II.

II.4.1 - Inhibition des kinases

En matière d'inhibition de kinases, les valeurs des IC₅₀ obtenues sur chacune des cibles pour les différentes molécules testées sont récapitulées sur le tableau 11 :

Tableau 11. Résultats des tests sur CDK5, DYRK1A et GSK3

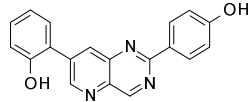
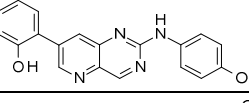
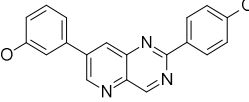
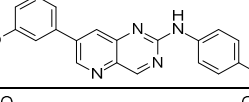
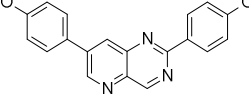
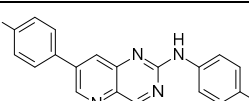
Entrée	Molécule testée	IC ₅₀ (μM)			
		CDK5	DYRK1A	GSK3	
1		L124	0.09	2.7	≥100
2		41	3.7	>10	>10
3		L125	0.11	2.4	>100
4		42	0.71	>10	4.5
5		L126	0.12	0.93	26
6		43	0.84	>10	7.1

En dotant les diols **41-43** d'une rotule aminée, nous avons cherché à leur permettre d'interagir avec le site actif *via* une liaison hydrogène supplémentaire, par rapport aux produits **L124-L126**. La présence de cette amine secondaire en position 2 du squelette pyrido[3,2-*d*]pyrimidine permet de réaliser une rotation et de donner plus de flexibilité aux structures. Malheureusement les résultats représentés sur le tableau 11 montrent une diminution de l'inhibition des kinases. Si celle-ci est importante lorsque l'on compare les molécules **L124** et **41**, cette diminution est limitée à un facteur d'environ 6 environ lorsque l'on regarde les différences d'inhibition de CDK5 des molécules **L125-L126** et **42-43**. En outre, la sélectivité d'action est inversée puisque les molécules **42** et **43** sont légèrement plus actives sur GSK3 et ont perdu tout effet vis-à-vis de DYRK1A.

II.4.2 - Cytotoxicité

En parallèle, nous avons cherché à savoir si les produits synthétisés ont un effet notable en matière de cytotoxicité sur les cellules tumorales et saines, puis nous avons comparé cet effet avec celui des modèles de départ.

Tableau 12. Cytotoxicité sur différentes cellules humaines.

Entrée	Produit testé	IC ₅₀ (µM)						
		Fibro	NCI (poumon)	PC3 (prostate)	HCT 116 (colon)	MDA -MB 231 (sein)	Caco (colon)	Huh7 (foie)
1	 L124	>25	>25	25	12	>25	7	12
2	 41	6	4	10	8	20	5	5
3	 L125	>25	20	9	7	>25	4	10
4	 42	10	12	9	12	7	4	2
5	 L126	>25	>25	20	20	>25	20	25
6	 43	12	15	10	12	15	4	5
7	Taxol (cytotoxique)	0.02	0.01	<0.0008	0.0008	0.005	0.01	0.008
8	Doxorubicine (cytotoxique)	0.02	0.001	0.008	0.02	0.05	0.03	0.002
9	Roscovitine (CDK P.C III)	4	3	2	3	4	4	2
10	DMSO (solvant)	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25

De façon surprenante les effets cellulaires se sont nettement améliorés lorsque l'on compare les produits aminés à ceux non aminés. Même si les valeurs enregistrées restent légèrement en deçà de celles de la Roscovitine, les composés montrent des effets homogènes sur l'ensemble des lignées, avec des IC₅₀ souvent comprises entre 2 et 15 µM. Il est donc possible de supposer que l'activité résiduelle sur les kinases CDK5 et GSK3 est suffisante pour maintenir un effet cellulaire conséquent.

III – SYNTHÈSE DE PRODUITS POSSEDANT UN ENCHAÎNEMENT CARBONE-AZOTE-CARBONE EN POSITION C-7.

III.1 – Introduction

Toujours dans l'idée d'étudier le remplacement d'une liaison carbone-carbone par un enchaînement carbone-azote-carbone, nous avons réalisé cette modification en position C-7 du noyau pyrido[3,2-*d*]pyrimidine. Sur ce sommet nous avons introduit diverses amines et

amides par l'intermédiaire d'un couplage de Buchwald-Hartwig réalisé entre les entités azotées adéquates et le dérivé monochloré **7**. Cet intermédiaire monochloré est, pour sa part, synthétisé *via* un autre couplage catalysé au palladium mais de type Suzuki-Miyaura, entre l'acide *p*-hydroxyphénylboronique et le composé dichloré **6**.

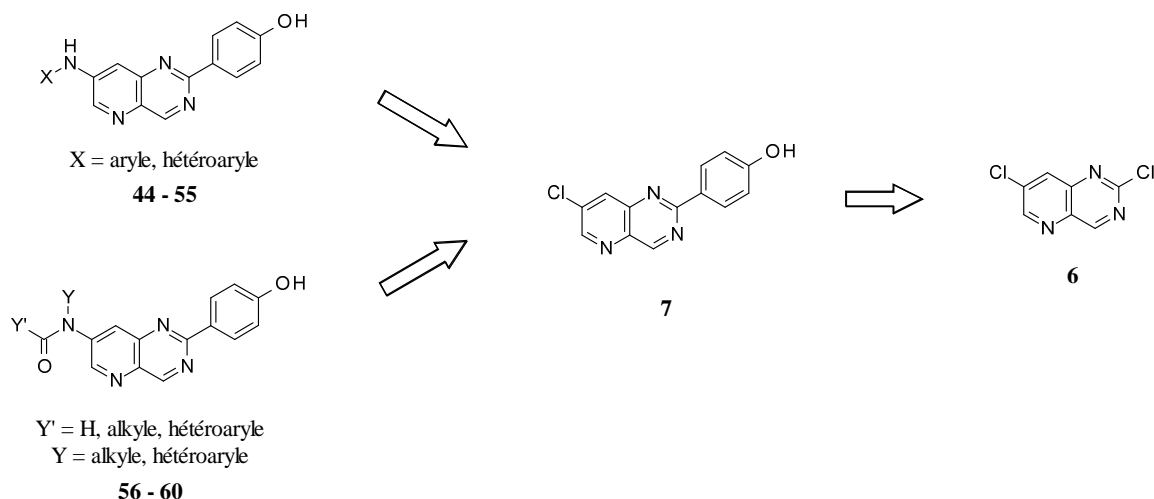


Figure 39. Rétrosynthèse des produits possédant en position C-7 un enchainement carbone-azote-carbone.

III.2 – Synthèse de la 7-chloro-4-hydroxyphénylpyrido[3,2-d]pyrimidine 7

La 2,7-dichloropyrido[3,2-d]pyrimidine **6** est engagée dans un couplage de type Suzuki-Miyaura, avec un équivalent d'acide 4-hydroxyphénylboronique, en présence de carbonate de sodium, d'une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄ dans un mélange toluène/EtOH (2/1) à 100°C, pendant 4 heures. La 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-d]pyrimidine **7** est ainsi obtenue avec un rendement de 73%.

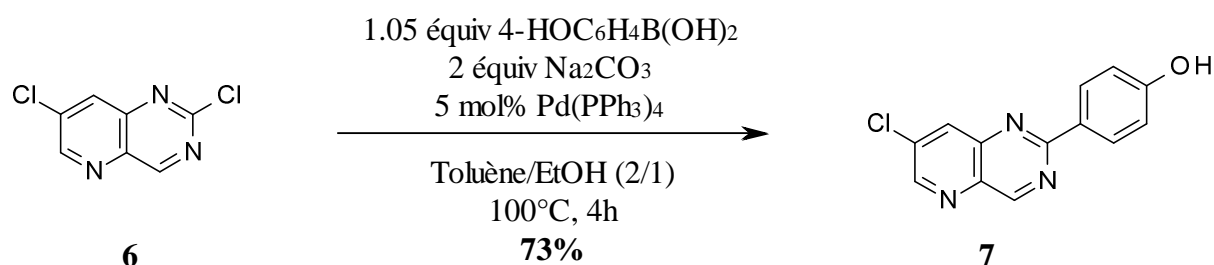


Schéma 53.

III.3 – Couplage de Buchwald-Hartwig sur la position C-7 du composé 7

Des travaux antérieurs réalisés au sein de notre groupe ont montré que la formation de la liaison C-N au départ d'amines aromatiques en position C-7 du squelette pyrido[3,2-

d]pyrimidine n'est pas réalisable *via* une S_NAr classique. En effet, lors de la mise en réaction du produit **L131** avec 1,2 équivalents de *p*-anisidine et deux équivalents de carbonate de potassium au reflux de 1,4-dioxane, aucune trace du produit souhaité **L132** n'est observée après 48 heures, seul le produit de départ est récupéré.

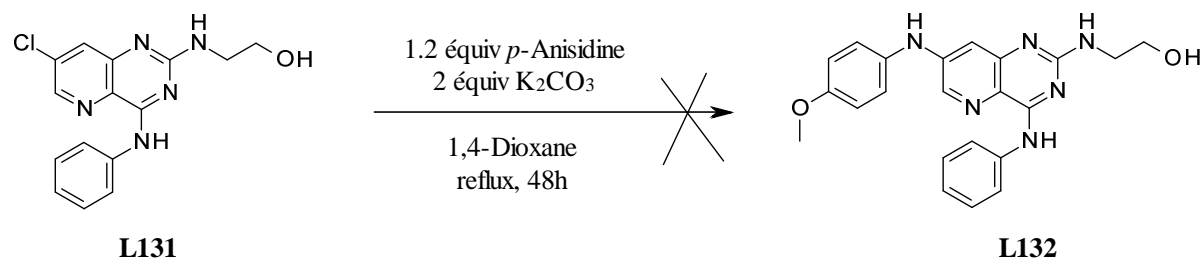


Schéma 54.

Pour vérifier cette absence de réactivité nous avons traité, dans ces mêmes conditions, le composé **7** avec la *p*-anisidine, mais le résultat n'a pas changé, seul le produit de départ est retrouvé intégralement.

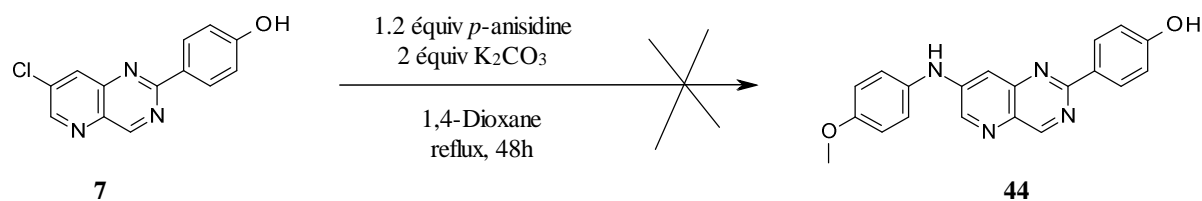


Schéma 55.

Cet échec nous a conduit à faire appel à l'un des couplages pallado-catalysés permettant de former des liaisons C-N, à savoir le couplage de Buchwald-Hartwig.

III.3.1 – Rappel sur le couplage de Buchwald-Hartwig

Le couplage de Buchwald-Hartwig permet la formation d'une liaison C-N par l'intermédiaire d'une réaction pallado-catalysée, entre une amine ou un amide et un dérivé halogéné en présence d'une base et d'un ligand, ce type de réaction pouvant avoir lieu dans des solvants polaires et apolaires. A l'instar du couplage de Suzuki-Miyaura, il présente le double avantage d'être compatible avec de nombreuses fonctions organiques et de générer des sous-produits non toxiques.¹²⁷

¹²⁷ (a) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 1348. (b) Hartwig, J. F.; Kawatsura, M.; Hauck, S. I.; Shaughnessy, K. H.; Luis M. Alcazar-Roman, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5575. (c) Garnier, E.; Audoux, J.; Pasquinet, E.; Suzenet, F.; Poullain, D.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7809.

Le mécanisme général du couplage de Buchwald-Hartwig diffère en fonction de la nature du système catalytique impliqué dans la réaction. A noter que le principal ligand utilisé au cours de nos travaux est le Xantphos.

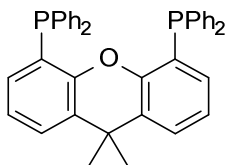


Figure 40. Xantphos.

C'est pourquoi nous allons nous attacher à décrire le mécanisme faisant intervenir ce type de ligand. La première étape du cycle catalytique implique l'addition oxydante de l'halogénure sur le complexe de Pd⁰ pour former le complexe de Pd^{II} **I**. Ensuite, la coordination de l'amine sur le Pd, se traduit par la formation d'un complexe Pd^{II} arylamide **II** via le déplacement de l'halogène par l'amidure. Cette étape est suivie de l'élimination réductrice du produit *N*-arylé puis de la libération de l'amine aromatique avec régénération du complexe de Pd⁰.¹²⁸

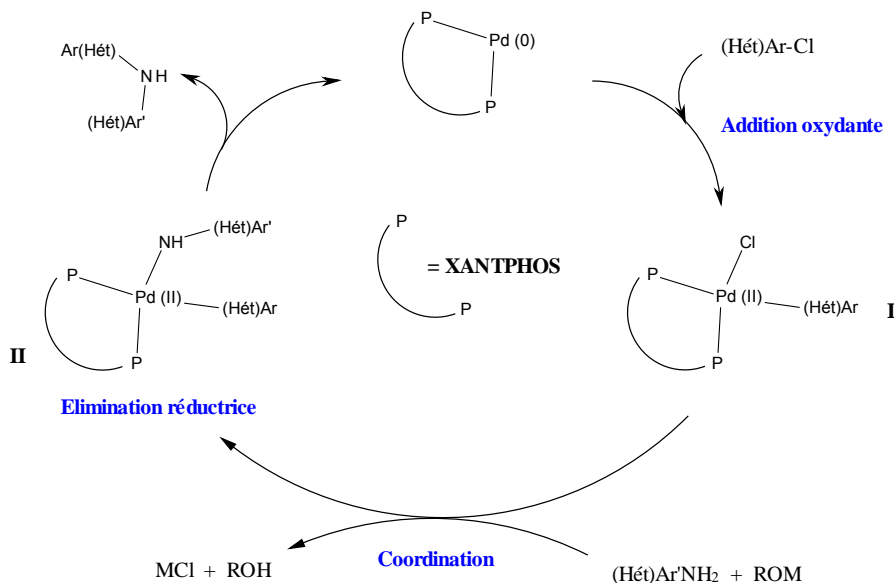


Schéma 56.

¹²⁸ (a) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609. (b) Stauffer, S. R.; Lee, S.; Stambuli, J. P.; Hauck, S. I.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1423. (c) Muci, A. R.; Buchwald, S. L. Cross-Coupling Reactions. In *Topics in Current Chemistry*; Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **2002**, 219, 131.

Bien que ce mécanisme ait été défini pour des conditions utilisant des bases du type R_2NM ou ROM (où M est un métal alcalin comme le sodium, le lithium ou le potassium), il reste cependant en grande partie valable pour des conditions utilisant d'autres types de bases, comme K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou Cs_2CO_3 .

III.3.2 – Couplage de Buchwald-Hartwig en position C-7 du composé 7

La deuxième étape de la synthèse des produits dotés d'un enchainement carbone-azote-carbone en position C-7 met en jeu la 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7**, qui réagit avec 1.2 équivalents de différentes hétéroarylamines et hétéroarylamides *via* un couplage de type Buchwald-Hartwig, en présence de carbonate de potassium comme base, du Xantphos comme ligand et du diacétate de palladium comme catalyseur. Ce mélange est solubilisé dans du 1,4-dioxane, puis chauffé sous irradiation micro-ondes à $140^\circ C$, pendant une heure pour les amines et pendant 70 minutes pour les amides, ce qui permet d'accéder aux molécules recherchées.¹¹⁷

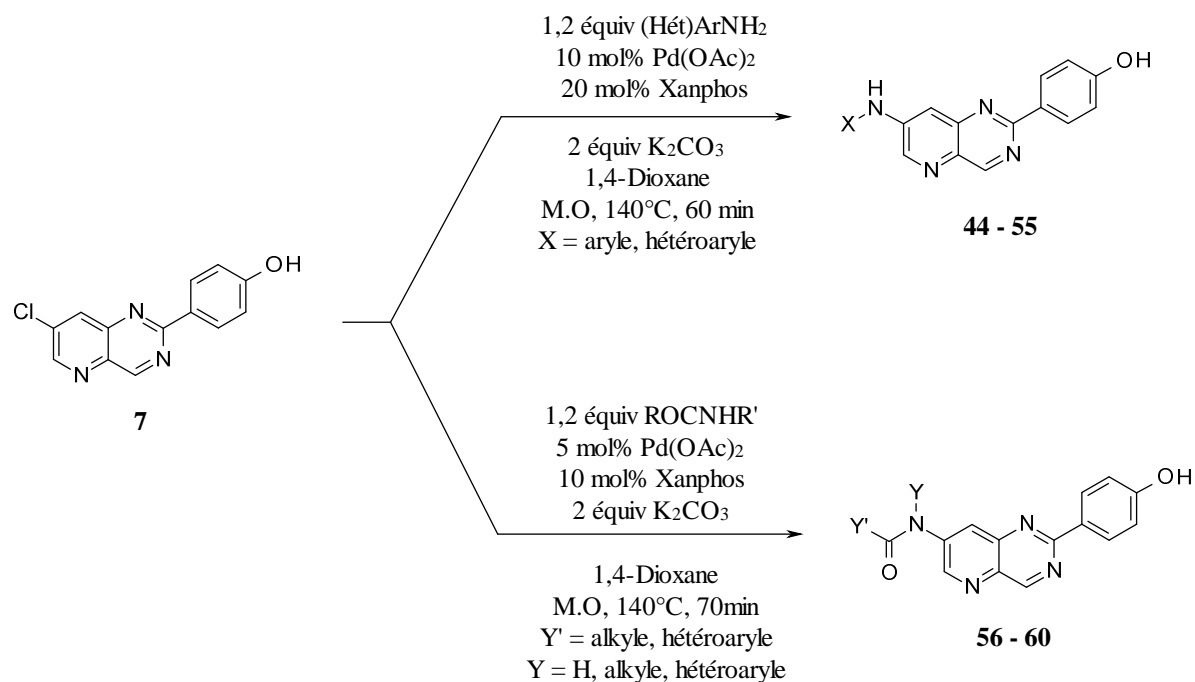


Schéma 57.

L'ensemble des produits ainsi obtenus, avec les rendements enregistrés lors de leurs synthèses, sont regroupés dans le tableau 13.

Tableau 13. Produits possédant un enchainement carbone-azote-carbone en position C-7.

Entrée	Produit synthétisé	Rdt (%)	Rdt (%)
1		44	57
2		45	80
3		46	90
4		47	71
5		48	72
6		49	97
7		50	80
8		51	81
9		52	52
10		53	84
11		54	67
12		55	87
13		56	89
14		57	88
15		58	79
16		59	78
17		60	93

Les composés aminés **44-55** ont été synthétisés avec des rendements qui oscillent entre 52% et 97%, tandis que les composés porteurs de la fonction amide **56 à 60** ont été obtenus avec des rendements qui varient entre 78% et 93%.

III.4 – Evaluation pharmacologique des produits possédant un enchainement carbone-azote-carbone en position C-7.

Les propriétés pharmacologiques des produits de **44** à **60** ont également été étudiées. Nous serons capables de dire si l'introduction de la rotule aminée entre la pyridopyrimidine et le cycle **B** a un effet important sur les activités enzymatique. En effet, nous avons évalué leur inhibition des kinases, ainsi que leur cytotoxicité sur des lignées cellulaires humaines saines et cancéreuses.

III.4.1 - Inhibition des kinases

En matière d'inhibition des kinases, des tests ont été réalisés sur la CDK5, la DYRK1A, la GSK3 et la CK1. Les valeurs des IC₅₀ obtenues sur chacune des cibles pour les différentes molécules testées sont récapitulées sur le tableau 14 :

Tableau 14a. Résultats des tests sur CDK5, DYRK1A, GSK3 et CK1.

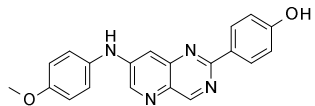
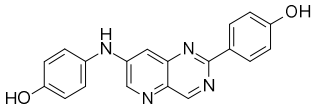
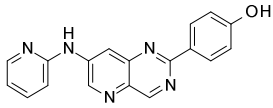
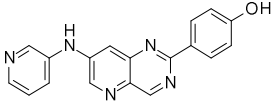
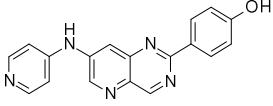
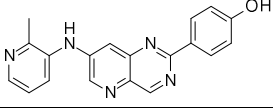
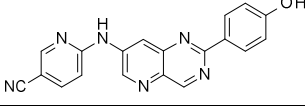
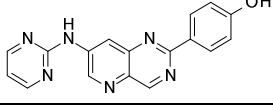
Entrée	Molécule testée	IC ₅₀ (μM)				
		CDK5	DYRK1A	GSK3	CK1	
1		44	1.8	>10	7.3	-
2		45	1.4	0.8	5.2	2.7
3		46	5	>10	>10	-
4		47	>10	>10	>10	-
5		48	>10	>10	>10	-
6		49	>10	>10	>10	-
7		50	4	>10	5.5	-
8		51	7.6	>10	>10	-

Tableau 14b. Résultats des tests sur CDK5, DYRK1A, GSK3 et CK1.

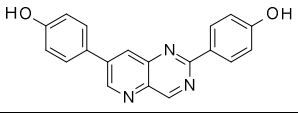
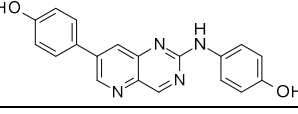
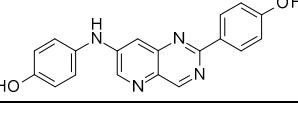
Entrée	Molécule testée		IC ₅₀ (μM)			
			CDK5	DYRK1A	GSK3	CK1
1		52	2.1	2	>10	-
2		53	2.2	>10	>10	-
3		54	>10	>10	>10	-
4		55	5.3	>10	>10	-
5		56	>10	4.2	>10	>10
6		57	>10	>10	>10	>10
7		58	2.2	0.06	4.6	>10
8		59	>10	5.1	>10	>10
9		60	>10	1	>10	>10

Dans l'ensemble presque tous les produits ont perdu leur activité sur les kinases étudiées. Sur CDK5 nous obtenons quelques produits actifs mais dont les valeurs restent supérieures au micromolaire. Toutes les activités sur GSK3 sont supérieures à 10 μM sauf pour les composés **44**, **45**, **50** et **58**. Les activités sur CK1 sont, quant à elle, trop parcellaires pour tenter toute hypothèse.

En revanche dans cette famille nous avons la surprise de trouver une molécule très active sur DYRK1A et ce, avec une excellente sélectivité. Il s'agit du produit **58** (tableau 14b, entrée 7). L'excellente IC₅₀ de 60 nM en fait le meilleur inhibiteur de DYRK1A jamais obtenu au laboratoire.

D'après les tableaux 5, 11, et 14 nous constatons que la kinase ciblée ainsi que son inhibition varient sensiblement d'un produit à un autre, en fonction des substituants en positions C-2 et C-7, ainsi qu'en fonction de la nature de la liaison entre l'hétérocycle central et ses satellites **A** et **B** voire de l'enchaînement présent entre le cycle central et les noyaux positionnés en **A** et **B**.

Tableau 15. Résultats des tests sur CDK5, DYRK1A et GSK3.

Entrée	Molécule testée	IC ₅₀ (μM)			
		CDK5	DYRK1A	GSK3	
1		L126	0.12	0.93	26
2		43	0.84	>10	7.1
3		45	1.4	0.8	5.2

Les produits **L126**, **43** et **45** sont porteurs des mêmes éléments structuraux mais ils diffèrent entre eux par la nature de la liaison entre le noyau pyridopyrimidinique et les cycles adjacents. Cependant, les effets qu'ils génèrent sur les kinases varient grandement d'un composé à un autre. La pyridopyrimidine **43**, ayant un enchaînement carbone-azote-carbone en position C-2, est inactive sur DYRK1A, tandis que les deux autres produits inhibent cette kinase avec des concentrations submicromolaires. Le résultat le plus intéressant est obtenu avec le dérivé di-hydroxyphényle **L126** sur CDK5. Cette observation suggère que les composés qui possèdent des enchaînements carbone-azote-carbone, sont nettement moins actifs sur cette kinase que ceux qui possèdent les fractions aromatiques reliées entre elles par une liaison C-C. En effet, ce type de produit à rotule aminée présente une inhibition de la CDK5 sept à onze fois inférieure à celle du produit **L126**. En ce qui concerne l'inhibition de la GSK3, elle reste dans l'ensemble assez faible, l'IC₅₀ ne descendant pas en-dessous de 5 μM et ce, en présence ou absence de la rotule, conférant ainsi à nos produits une bonne sélectivité. Cette étude comparative met l'accent sur l'importance de l'utilisation de la liaison ou de l'enchaînement adéquat, ainsi que de sa position sur le squelette pyrido[3,2-*d*]pyrimidinique, pour disposer de bons inhibiteurs de kinases.

Le produit **44** qui ne diffère du dérivé **45**, que par la seule méthylation du motif hydroxyle, montre bien l'importance de la présence d'un groupe donneur accepteur de liaison

hydrogène positionné sur le phényle de la position C-7. En effet, nous constatons à propos du produit **44**, la disparition presque totale de l'inhibition de la DYRK1A, ainsi que sa diminution sur CDK5 et GSK3, par rapport aux valeurs observées avec la pyridopyrimidine **45**.

Les composés **46** à **51** indiquent que le remplacement isostérique du noyau phényle par une pyrimidine voire par une pyridine induit dans l'ensemble une perte de l'inhibition et ce, quelle que soit la position de l'azote sur le noyau hétéroaromatique. L'introduction d'une entité lipophile, ou accepteur de liaison hydrogène sur la pyridine, reste aussi sans effet notable sur l'inhibition des kinases testées.

Vu l'inefficacité des produits possédant des hétérocycles azotés à six chaînons, nous nous sommes tournés vers d'autres types de substituants hétéroaromatiques azotés, soufrés et oxygénés, incluant des noyaux monocycliques à cinq chaînons mais aussi bicycliques. Nous avons ainsi synthétisé les pyridopyrimidines **52** à **55**. Cependant, ces pharmacomodulations ont donné des résultats décevants. En effet, les produits en question sont inactifs sur GSK3 et DYRK1A, tandis que leur action inhibitrice sur CDK5 ne dépasse pas le niveau micromolaire. Le résultat obtenu avec le composé **52** nous laisse penser, que la présence d'un atome d'oxygène est indispensable, au moins pour initier une interaction avec le site actif de la DYRK1A et, ainsi, faire apparaître un début d'inhibition (IC₅₀ de l'ordre du micromolaire).

La remarque que nous venons de faire à propos du produit **52**, nous a poussé à évaluer l'effet de la présence d'un enchaînement carbone-azote-carbone en position C-7 en incluant l'atome d'azote dans une fonction amide (en lieu et place de la fonction amine précédente). Nous avons ainsi synthétisé les pyridopyrimidines **56** à **60**. Les deux premiers amides sont incapables d'inhiber les kinases testées. Par contre, le composé **58** détient le résultat le plus intéressant. Il inhibe la DYRK1A avec une IC₅₀ de 60 nM, doublée, de surcroît, d'une excellente sélectivité vis-à-vis des autres kinases. En effet, ce produit est inactif sur CK1, son inhibition de DYRK1A s'avérant 36 fois supérieure à celle de CDK5 et 76 fois supérieure à celle de la GSK3.

Pour tirer les conclusions finales à l'égard de ce composé, il reste à examiner la variabilité permise autour de l'amide du produit **58**. Le composé **59** a été synthétisé dans le but de doter le cycle aliphatique d'un autre site protonable tandis que le produit **60** a été construit pour quantifier l'importance de la dimension du cycle du lactame. Avec ces deux nouveaux amides, une chute sévère de l'inhibition de la kinase DYRK1A a été enregistrée

par rapport à celle obtenue avec la référence **58**. La configuration cyclique à six chaînons, aliphatique et dépourvue d'amine secondaire, semble être idéale pour obtenir l'inhibition de la kinase DYRK1A. Toutefois, il faudrait à ce stade pour conclure définitivement introduire un NCH₃, un O ou un S en lieu et place du NH de la pipéridinone du produit **59**.

III.4.2 - Cytotoxicité

En parallèle, nous avons cherché à savoir si nos produits ont un effet notable en matière de cytotoxicité sur des cellules saines et tumorales.

Tableau 16a. Cytotoxicité sur différentes lignées cellulaires humaines.

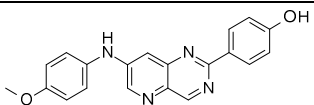
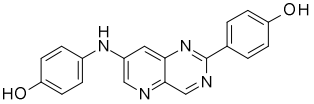
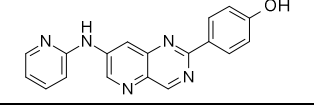
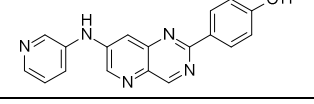
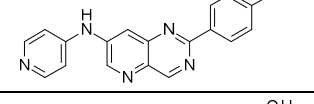
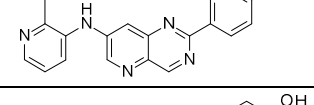
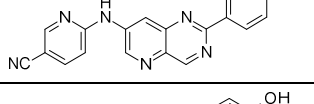
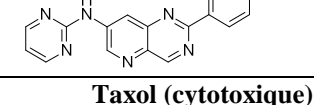
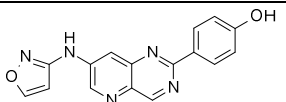
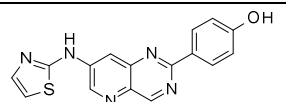
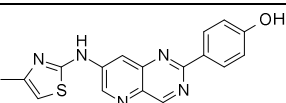
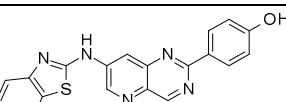
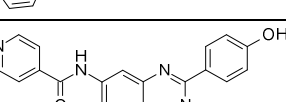
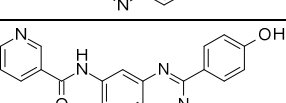
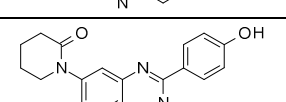
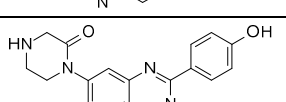
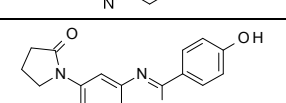
Entrée	Produit testé	IC ₅₀ (µM)							
		Fibro	NCI (poumon)	PC3 (prostate)	HCT 116 (colon)	MDA -MB 231 (sein)	Caco (colon)	Huh7 (foie)	
1		44	15	12	15	15	2	10	10
2		45	12	10	12	10	12	8	12
3		46	12	10	10	1.5	3	0.15	2
4		47	>25	>25	12	>25	>25	20	>25
5		48	>25	>25	20	20	>25	>25	>25
6		49	12	15	9	>25	6	15	10
7		50	25	10	15	12	25	10	4
8		51	25	5	2.5	2	1.5	1.5	2
9	Taxol (cytotoxique)		0.015	0.003	<0.0008	0.0008	0.008	0.008	0.002
10	Doxorubicine (cytotoxique)		0.006	0.02	0.04	0.02	0.015	0.06	0.012
11	Roscovitine (CDK P.C III)		6	5	4	1.2	4	1	2
12	DMSO (solvant)		>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25

Tableau 16b. Cytotoxicité sur différentes lignées cellulaires humaines.

Entrée	Produit testé	IC ₅₀ (µM)							
		Fibro	NCI (poumon)	PC3 (prostate)	HCT 116 (colon)	MDA -MB 231 (sein)	Caco (colon)	Huh7 (foie)	
1		52	25	20	15	9	20	3	15
2		53	20	12	8	10	25	10	15
3		54	10	>25	25	>25	>25	25	>25
4		55	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
5		56	>25	>25	15	>25	>25	>25	>25
6		57	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
7		58	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
8		59	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
9		60	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
10	Taxol (cytotoxique)		0.015	0.003	<0.0008	0.0008	0.008	0.008	0.002
11	Doxorubicine (cytotoxique)		0.006	0.02	0.04	0.02	0.015	0.06	0.012
12	Roscovitine (CDK P.C III)		6	5	4	1.2	4	1	2
13	DMSO (solvant)		>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25

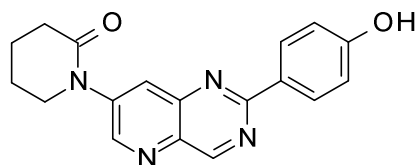
Malgré leur inefficacité sur les kinases, certains produits restent tout de même actifs sur les cellules dans la gamme allant de 1 à 20 µM et ce, quelle que soit la lignée. En revanche dans cette famille nous trouvons un lot de molécules pour lequel les valeurs d'IC₅₀ sont presque toutes supérieures à 20 µM. Il s'agit des produits **47**, **48**, **54**, **55**, **57-60**. Ce résultat est décevant à plusieurs titres, en particulier, dans la mesure où ce lot contient la molécule la plus active de la série sur DYRK1A, à savoir le produit **58**. De plus ce manque d'activité est

souvent corrélé à une précipitation, ainsi qu'à une mauvaise pénétration cellulaire, ce qui nous amène à penser que leur exploitation ultérieure s'avère relativement aléatoire.

VI - CONCLUSIONS

Au cours de ce chapitre nous avons utilisé la 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **6** pour la synthèse de deux familles de produits, la première ayant un enchainement carbone-azote-carbone en position *C*-2 et la deuxième avec le même type d'enchainement mais en position *C*-7 du squelette pyrido[3,2-*d*]pyrimidine. Nous avons ensuite évalué leur inhibition des kinases, ainsi que leur cytotoxicité sur des cellules saines et cancéreuses.

L'évaluation biologique de ces nouveaux inhibiteurs de kinases **44-60** a montré que ces composés ne présentent dans l'ensemble aucune activité inhibitrice sur CDK5, DYRK1A, GSK3 voire CK1. Ce résultat est corrélé par leur incapacité d'affecter les cellules humaines. Cependant un produit appartenant à cette famille se démarque à travers son inhibition de la DYRK1A avec une IC_{50} de 60 nM, ainsi que par sa sélectivité vis-à-vis de cette kinase, il s'agit de la 2-(4-hydroxyphényl)-7-(2-oxo-1-piperidyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **58**.



58

IC_{50} (Dyrk1A) = 60 nM

Figure 41. Inhibition de la kinase DYRK1A par la pyridopyrimidine **58**.

CHAPITRE IV

Synthèse d'hétérocycles imidazo[1,2-*a*]pyridiniques, imidazo[1,2-*b*]pyridaziniques et pyrido[2,3-*d*]pyrimidiniques diarylés

A – SYNTHÈSE DE SQUELETTES IMIDAZO[1,2-*a*]PYRIDINES ET IMIDAZO[1,2-*b*]PYRIDAZINES DISUBSTITUÉS

I - INTRODUCTION

Les travaux, que nous avons réalisés jusqu'à présent sur les pyrido[3,2-*d*]pyrimidines, ont permis l'élaboration de produits dotés d'une puissante inhibition des kinases CDK5 à l'instar des composés **L124**, **26** et, **38** ou encore DYRK1A avec le composé **58**.

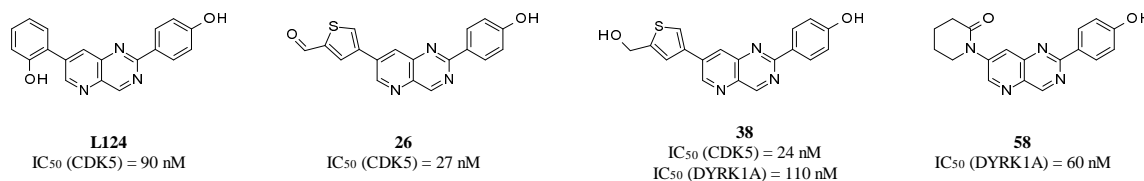


Figure 42. Pyrido[3,2-*d*]pyrimidines dotées des plus importantes inhibitions des kinases CDK5 et DYRK1A.

Afin d'évaluer l'importance de la courbure géométrique induite par le cycle pyrido[3,2-*d*]pyrimidine dans l'obtention de résultats aussi intéressants, nous nous sommes engagés dans une nouvelle série de pharmacomodulations, qui consiste à remplacer le noyau pyrido[3,2-*d*]pyrimidine central par d'autres types d'hétérocycles fusionnés associant un cycle à 6 et un cycle à 5 chaînons. Pour réaliser ce travail, nous nous sommes proposés d'utiliser les noyaux imidazo[1,2-*a*]pyridines et imidazo[1,2-*b*]pyridazines.

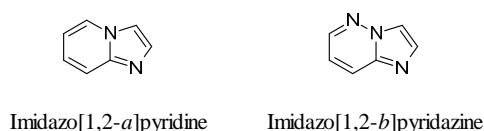


Figure 43. Squelettes de substitution au noyau pyrido[3,2-*d*]pyrimidine.

II - INTERETS THERAPEUTIQUES DES DERIVES IMIDAZO[1,2-*a*]PYRIDINIQUES ET IMIDAZO[1,2-*b*]PYRIDAZINIQUES

Parmi les raisons qui nous ont amenés à choisir les imidazo[1,2-*a*]pyridines et les imidazo[1,2-*b*]pyridazines comme squelettes de substitution au noyau pyrido[3,2-*d*]pyrimidine, la principale réside dans leur large gamme d'applications thérapeutiques. Les imidazo[1,2-*a*]pyridines sont décrites dans la littérature comme étant des inhibiteurs d'aromatases,¹²⁹ des anti-viraux,¹³⁰ des anti-tuberculeux,¹³¹ ainsi que des ligands pour les cibles agissant contre certaines pathologies du CNS comme les récepteurs à la mélatonine.¹³²

Les imidazo[1,2-*b*]pyridazines, quant à elles, sont bien connues pour être de puissants agents anti-leucémiques,¹³³ anti-inflammatoires,¹³⁴ anti-bactériens¹³⁵ et anti-viraux.¹³⁶

Parmi les cibles biologiques atteintes par des molécules contenant ces motifs hétérocycliques, nous retrouvons les protéines kinases, qui constituent notre objectif majeur.

La kinase BCR-Abl entre en mutation pour se transformer en kinase Abl-T315I, lors du phénomène de résistance à l'Imatinib ainsi qu'à d'autres inhibiteurs qui agissent sur elle au cours de traitements contre la leucémie myéloïde chronique. Les imidazo[1,2-*a*]pyridines et les imidazo[1,2-*b*]pyridazines ont récemment servi à mettre au point des produits capables d'inhiber sélectivement et, avec des concentrations nanomolaires, la kinase BCR-Abl ainsi que sa forme mutée Abl-T315I, vis-à-vis de laquelle il n'existe jusqu'à présent aucun traitement efficace.¹³⁷ Il faut noter que les deux hétérocycles ne sont pas placés au cœur des structures optimisées mais sont plutôt des satellites de cette structure.

¹²⁹ Enguehard, C.; Renou, J. L.; Allouchi, H.; Leger, J. M.; Gueiffier, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 935.

¹³⁰ Gueiffier, A.; Mavel, S.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, G.; Teulade, J. C.; Witvrouw, M.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Chapat, J. P. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5108.

¹³¹ Moraski, G. C.; Markley, L. D.; Hipskind, P. A.; Boshoff, H.; Cho, S.; Franzblau, S. G.; Miller, J. M. *Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 466.

¹³² (a) Guillaumet, G.; Berteina-Raboin, S.; El Kazzouli, S.; Delagrangé, P.; Caignard, D.-H. PCT, Int. Appl., WO 2006027474. *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 254132. (b) El Kazzouli, S.; Griffon du Bellay, A.; Berteina-Raboin, S.; Delagrangé, P.; Caignard, D. H.; Guillaumet, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4252.

¹³³ Pogacic, V.; Bullock, A. N.; Fedorov, O.; Filippakopoulos, P.; Gasser, C.; Biondi, A.; Meyer-Monard, S.; Knapp, S.; Schwaller, J. *Cancer. Res.* **2007**, *67*, 6916.

¹³⁴ Sacchi, A.; Laneri, S.; Arena, F.; Abignente, E.; Gallitelli, M.; D'amico, M.; Filippelli, W.; Rossi, F. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 1003.

¹³⁵ (a) Ishikawa, T.; Iizawa, Y.; Okonogi, K.; Miyake, A. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1053. (b) Dumas, J.; Sherer, B. PCT Int. Appl., WO 2009027733. *Chem. Abstr.* **2009**, *150*, 283062.

¹³⁶ Hamdouchi, C.; Sanchez-Martinez, C.; Gruber, J.; del Prado, M.; Lopez, J.; Rubio, A.; Heinz, B. A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4333.

¹³⁷ (a) Huang, W. S.; Metcalf, C. A.; Sundaramoorthi, R.; Wang, Y.; Zou, D.; Thomas, R. M.; Zhu, X.; Cai, L.; Wen, D.; Liu, S.; Romero, J.; Qi, J.; Chen, I.; Banda, G.; Lentini, S. P.; Das, S.; Xu, Q.; Keats, J.; Wang, F.; Wardwell, S.; Ning, Y.; Snodgrass, J. T.; Broudy, M. I.; Russian, K.; Zhou, T.; Commodore, L.; Narasimhan, N. I.; Mohemmad, K. Q.; Iulucci, J.; Rivera, M. V.; David, C. D.; Sawyer, T. M.; Clackson, T.; Shakespeare, C. W. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4701. (b) O'Hare, T.; Shakespeare, W. C.; Zhu, X.; Eide, C. A.; Rivera, V. M.; Wang, F.; Adrian, L. T.; Zhou, T.; Huang, W. S.; Xu, Q.; Metcalf, C. A.; Tyner, J. W.; Loriaux, M. M.; Corbin, A. S.; Wardwell, S.; Ning, Y.; Keats, J. A.; Wang, Y.; Sundaramoorthi, R.; Thomas, M.; Zhou, D.; Snodgrass, J.; Commodore, L.; Sawyer, T. K.; Dalgarno, D. C.; Deininger, M. W. N.; Druker, B. J.; Clackson, T. *Cancer Cell* **2009**, *16*, 401.

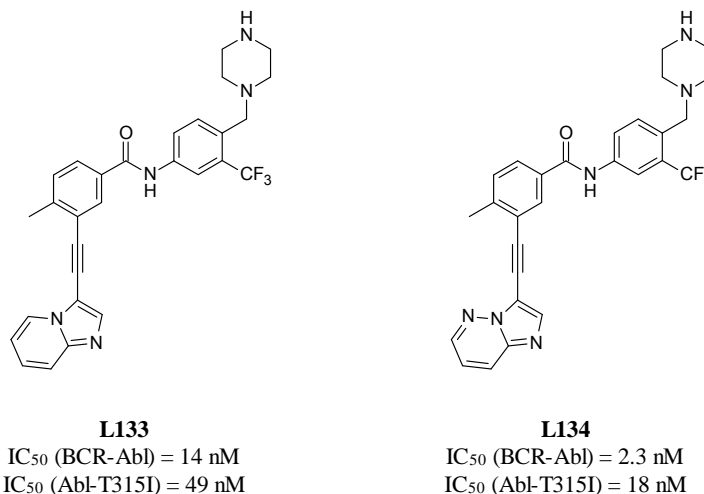
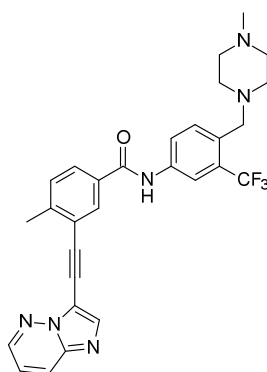


Figure 44. Inhibiteurs de la kinase BCR-Abl ainsi que de sa forme mutée Abl-T315I.

De même une imidazo[1,2-*b*]pyridazine, analogue du composé **L134**, s'est particulièrement distinguée, puisqu'actuellement à l'essai en phase II clinique. Il s'agit du Ponatinib.



Ponatinib
 IC_{50} (BCR-Abl) = 8,6 nM
 IC_{50} (Abl-T315I) = 40 nM

Figure 45. Ponatinib.

Les imidazo[1,2-*a*]pyridines et les imidazo[1,2-*b*]pyridazines font partie des familles de produits chimiques capables d'inhiber aussi bien les tyrosine kinases (comme nous venons de le voir avec la kinase BCR-Abl), que les sérine/thréonine kinases, en effet elles montrent des inhibitions avec des concentrations nanomolaires vis-à-vis des CDKs et, en particulier à l'encontre de la CDK2.¹³⁸

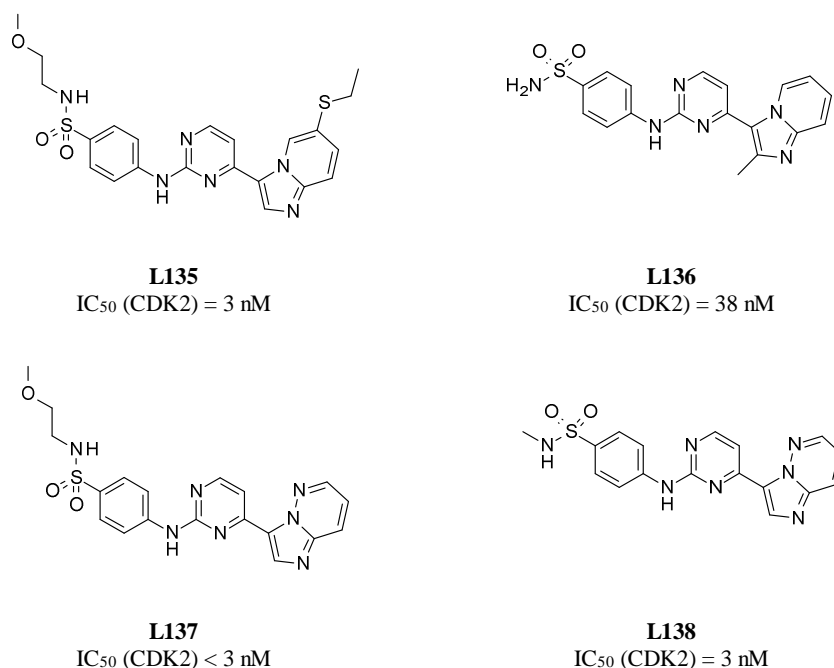
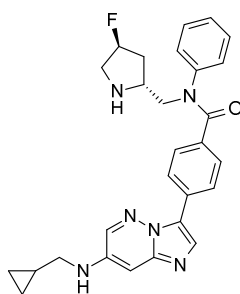


Figure 46. Inhibiteurs de la kinase CKD2.

L'IKK est une kinase impliquée dans la progression de la réponse cellulaire à l'inflammation, ainsi que dans la régulation de l'apoptose. L'IKK est la troisième kinase qui présente également une grande sensibilité aux imidazo[1,2-*b*]pyridazines, sans être, toutefois, affectée par les imidazo[1,2-*a*]pyridines.¹³⁹

¹³⁸ (a) Byth, K. F.; Culshaw, J. D.; Green, S.; Oakes, S. E.; Thomas, P. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2245. (b) Byth, K. F.; Cooper, N.; Culshaw, J. D.; Heaton, D. W.; Oakes, S. E.; Minshull, C. A.; Norman, R. A.; Pauptit, R. A.; Tucker, J. A.; Breed, J.; Pannifer, A.; Rowsell, S.; Stanway, J. J.; Valentine, L. A.; Andrew P. Thomas, P. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2249. (c) Babu, P. A.; Narasub, M. L.; Srinivasc, K. *ARKIVOC* **2007**, (ii), 247. (d) Anderson, M.; Andrews, D. M.; Barker, A. J.; Brassington, C. A.; Breed, J.; Byth, K. F.; Culshaw, J. D.; Finlay, M. R. V.; Fisher, E.; McMiken, H. H. J.; Green, C. P.; Heaton, D. W.; Nash, I. A.; Newcombe, N. J.; Oakes, S. E.; Pauptit, R. A.; Roberts, A.; Stanway, J. J.; Thomas, A. P.; Tucker, J. A.; Walker, M.; Weir, H. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5487.

¹³⁹ (a) Shimizu, H.; Tanaka, S.; Toki, T.; Yasumatsu, I.; Akimoto, T.; Morishita, K.; Yamasaki, T.; Yasukochi, T.; Limura, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5113. (b) Shimizu, H.; Yasumatsu, I.; Hamada, T.; Yoneda, Y.; Yamasaki, T.; Tanaka, S.; Toki, t.; Yokoyama, M.; Morishita, k.; Iimura, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 904. (c) Shimizu, H.; Yamasaki, T.; Yoneda, Y.; Muro, F.; Hamada, T.; Yasukochi, T.; Tanaka, S.; Toki, T.; Yokoyama, M.; Morishita, k.; Limura, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4550.



L139

IC₅₀ (IKK) = 12 nM**Figure 47.** Inhibiteur de la kinase IKK.

III – SYNTHÈSE DE DIARYL-IMIDAZO[1,2-*a*]PYRIDINES ET DE DIARYL-IMIDAZO[1,2-*b*]PYRIDAZINES

Au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), l'équipe de S. Berteina-Raboin et G. Guillaumet, en partenariat avec le Laboratoire de Chimie Bio-Organique et Analytique implanté à la Faculté des Sciences et Techniques de Béni Méllal au Maroc, dirigé par A. Mouaddib, a réalisé une large étude étalée sur plusieurs années, consacrée à la synthèse ainsi qu'à la fonctionnalisation d'imidazo[1,2-*a*]pyridines et d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines.^{132,140-147} Nous avons utilisé l'une des méthodes développées par ce groupe de recherche, pour mettre au point une chimiothèque incluant les produits **67** à **72**.

Cette méthode s'articule autour de la rétrosynthèse proposée sur le schéma 58. En effet, les composés diarylés **67-72** peuvent être générés *via* un couplage pallado-catalysé de type Suzuki-Miyaura entre les acides boroniques adéquats et les produits **63-66**. Ces derniers sont synthétisés grâce à une CH arylation qui a lieu entre divers bromoaryles et les intermédiaires **61** et **62**. Enfin ces composés monochlorés sont obtenus par condensation entre le chloroacétaldéhyde et la 2-amino-5-chloropyridine **L140** ou la 3-amino-6-chloropyridazine **L141**.

¹⁴⁰ Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Synlett* **2006**, 3237.

¹⁴¹ Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7650.

¹⁴² Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Synthesis* **2008**, *16*, 2537.

¹⁴³ El Akkaoui, A.; Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2472.

¹⁴⁴ Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Synthesis*, **2009**, 271.

¹⁴⁵ El Akkaoui, A.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *5*, 862.

¹⁴⁶ Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 1937.

¹⁴⁷ El Akkaoui, A.; Bassoude, I.; Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 7128.

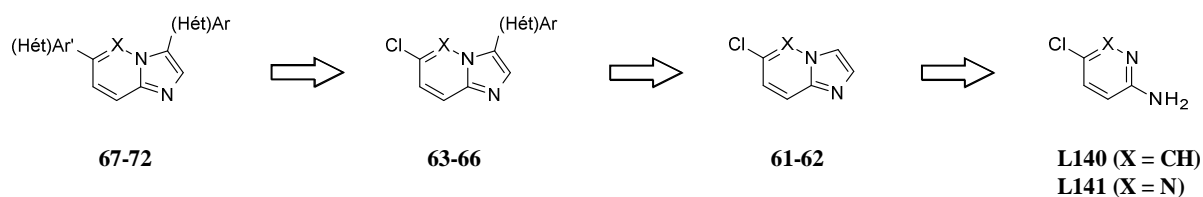


Schéma 58.

III.1 - Synthèse des produits monochlorés 61 et 62

Nous avons commencé par la synthèse des produits de départ, à savoir la 6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine **61**, ainsi que la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **62**. L'obtention de ces produits est réalisée *via* une condensation entre, respectivement, la 2-amino-5-chloropyridine **L140** et la 3-amino-6-chloropyridazine **L141** avec le chloroacétaldéhyde en présence d'hydrogénocarbonate de sodium à reflux d'éthanol.¹⁴⁸

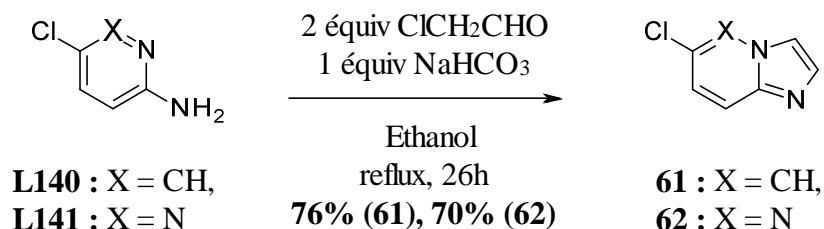


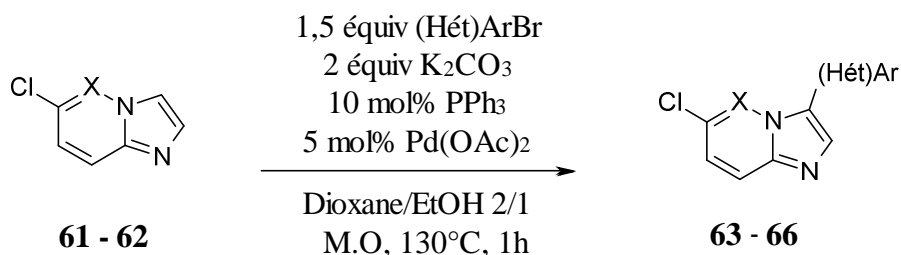
Schéma 59.

III.2 - Synthèse des intermédiaires monoarylés 63-66

III.2.1 - Arylation des produits 61 et 62

La 6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine **61** et la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **62** sont engagées dans une réaction d'arylation catalysée au palladium, avec un 1.5 équivalents des bromohétéroaryles adéquats, en présence de carbonate de potassium, ainsi que d'une quantité catalytique de triphénylphosphine et de diacétate de palladium au sein d'un mélange 1,4-dioxane/éthanol (2/1) à 130°C sous irradiations micro-ondes, pendant 1 heure.^{140,141,145}

¹⁴⁸ (a) Buckley, G. M.; Fosbeary, R.; Fraser, J. L.; Gowers, L.; Higuero, A. P.; James, L. A.; Jenkins, K.; Mack, S. R.; Morgan, T.; Parry, D. M.; Pitt, W. R.; Rausch, O.; Richard, M. D.; Sabin, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3656. (b) Hand, E. S.; Paudler, W. W. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2900. (c) Stanovnik, B.; Tisler, M.; *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 387. (d) Kobe, J.; Stanovnik, B.; Tisler, M.; *Tetrahedron*, **1967**, *24*, 239.

**Schéma 60.**

D'après le tableau 17 qui regroupe l'ensemble des produits synthétisés, nous pouvons constater que les dérivés monoarylés **63** à **66** sont obtenus avec des rendements satisfaisants oscillant entre 69% et 81%.

Tableau 17. Rendements en intermédiaires monoarylés **63-66**.

Entrée	Produit synthétisé	Rdt(%)
1		63 81
2		64 69
3		65 76
4		66 71

III.2.2 - Mécanisme de la réaction d'arylation des composés 61 et 62

D'un point de vue mécanistique, la réaction d'arylation d'imidazo[1,2-*a*]pyridines ou d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines catalysée par le palladium se déroule généralement en quatre étapes successives :

- **Addition oxydante** : Le cycle catalytique est initié par la formation *in situ* de l'espèce Pd(0)L₂. Sous cette forme le palladium s'insère dans la liaison Ar-Br et passe au degré d'oxydation II.

- **Attaque électrophile :** L'intermédiaire arylpalladium (II) (A) agit comme un électrophile sur la position 3 de la 6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine **61** ou de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **62**, conduisant ainsi à l'espèce (B).
- **Déprotection de l'espèce palladiée (B) :** La base permet de générer l'intermédiaire aryl(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridinyl)palladium (II) (C) ou aryl(6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazinyl)palladium (II) (C).
- **Élimination réductrice :** Le produit d'arylation est libéré, avec régénération de l'espèce catalytique Pd(0)L₂.

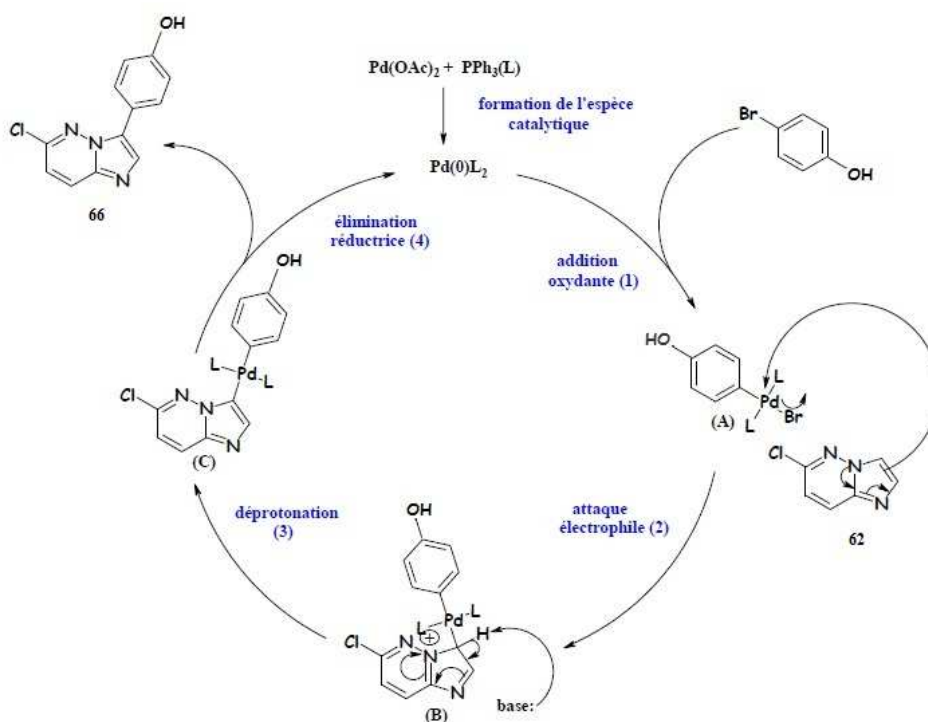


Schéma 61.

III.3 - Synthèse des produits diarylés 67-72

Les intermédiaires **63** à **66** sont engagés dans un couplage de type Suzuki-Miyaura, avec un équivalent des acides hétéroarylboroniques adéquats, en présence de carbonate de potassium, d'une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄ au sein d'un mélange 1,4-dioxane/éthanol (2/1) sous irradiation micro-ondes à 150°C, pendant 75 minutes.^{141,142,147}

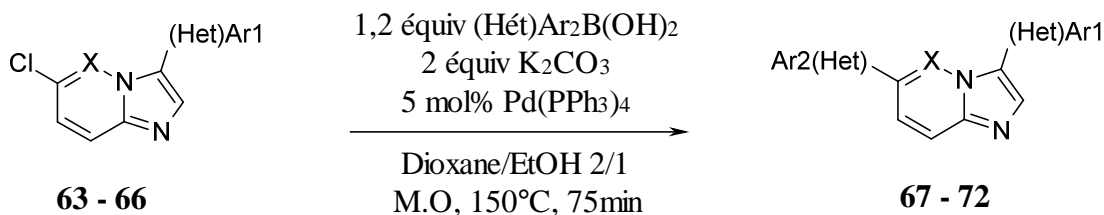


Schéma 62.

Sur le tableau 18 nous résumons l'ensemble des produits préparés avec les rendements respectifs enregistrés lors de leurs synthèses.

Tableau 18. Produits diarylés **67-72** ainsi que les rendements de leurs synthèses.

Entrée	Produit synthétisé	Rdt (%)	Entrée	Produit synthétisé	Rdt (%)
1		67 56	4		70 53
2		68 51	5		71 50
3		69 50	6		72 51

Nous constatons à l'examen du tableau ci-dessus que les rendements sont, certes, très proches les uns des autres, mais relativement moyens, puisque compris entre 50% et 56%. Ce résultat quelque peu décevant peut s'expliquer principalement par les difficultés rencontrées lors de la purification de ces produits sur colonne de silice en raison de leur polarité élevée.

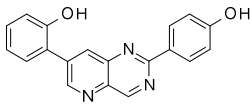
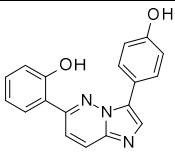
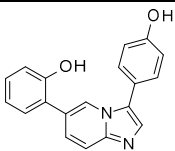
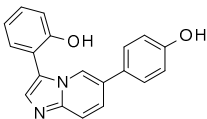
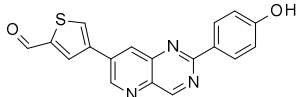
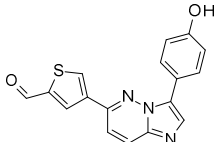
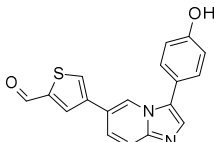
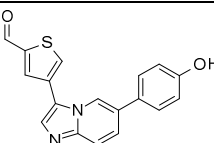
III.4 – Evaluation pharmacologique

Comme précédemment, les propriétés pharmacologiques des produits de **67** à **72** ont été étudiées. En effet, nous avons évalué leur inhibition des kinases CDK5, DYRK1A, GSK3 et CK1, ainsi que leur cytotoxicité sur les mêmes lignées cellulaires que celles utilisées pour les pyrido[3,2-*d*]pyrimidines.

III.4.1 – Inhibitions des kinases

En matière d'inhibition des kinases, les valeurs des IC₅₀ obtenues sur chacune des cibles pour les différentes molécules testées sont récapitulées sur le tableau 19 :

Tableau 19. Résultats des tests sur CDK5, DYRK1A, GSK3 et CK1.

Entrée	Molécule testée		IC ₅₀ (μM)			
			CDK5	DYRK1A	GSK3	CK1
1		L124	0.09	2.7	≥100	-
2		71	>10	>10	>10	>10
3		67	1.6	0.6	>10	>10
4		69	1.05	0.15	>10	>10
5		26	0.027	0.31	0.43	>10
6		72	>10	>10	>10	>10
7		68	>10	>10	>10	>10
8		70	0.11	0.2	>10	>10

Le remplacement du noyau pyrido[3,2-*d*]pyrimidine par le squelette imidazo[1,2-*a*]pyridine ou imidazo[1,2-*b*]pyridazine a donné lieu à des résultats différents de ceux obtenus en série pyridopyrimidine.

Ce que l'on peut affirmer dès le premier regard, c'est que le fait de changer le noyau central modifie l'orientation des cycles aromatiques satellites **A** et **B** et donc les relations

entre structures et activités. Par exemple, le composé **L124** est actif sur CDK5 et ce, presque sélectivement. En revanche, son analogue direct **67** est plus affiné pour DYRK1A que pour CDK5. La création d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydroxyle du cycle **B** et la partie pyrimidinique de **71** pourrait, de surcroît, expliquer la chute d'activité de ce produit. Les deux fonctions hydroxyles sont donc nécessaires pour engendrer le maximum d'interaction avec DYRK1A. Enfin, nous avons vu que dans la série pyridopyrimidinique, nous n'étions pas capable d'inverser les substituants des cycles **A** et **B**. Cet état de fait n'est plus en série imidazopyridine puisque **69** interagit maintenant plus fortement avec DYRK1A que **67**, vraisemblablement en se positionnant de façon inverse dans le site actif (tel que représenté dans le tableau 19).

Même si les activités les meilleures sont décelées vis-à-vis de DYRK1A, nous avons eu l'agréable surprise de conserver une certaine sélectivité puisque les composés **67** et **69** restent inactifs sur les autres kinases de type GSK3 et CK1.

Fort de nos résultats antérieurs nous avons préparé les analogues du dérivé thiophénique **26**. Dans ce cas, une seule fonction hydroxyle est disponible pour engendrer une liaison hydrogène ce qui expliquerait que les dérivés **68** et **72** soient tous deux inactifs. L'échange de satellite « *inverso* » prouve une fois de plus son efficacité puisque **70** possède un profil similaire au biphénol **69** sans toutefois atteindre l'efficacité de **26**.

III.4.2 – Cytotoxicité

En parallèle, nous avons cherché à :

1. savoir si les nouvelles molécules ont un effet notable en matière de cytotoxicité sur des cellules saines et cancéreuses,
2. comparer cet effet avec celui des modèles de départ.

Tableau 20. Cytotoxicité sur différentes cellules humaines.

Entrée	Produit testé		IC ₅₀ (μM)						
			Fibro	NCI (poumon)	PC3 (prostate)	HCT 116 (colon)	MDA - MB 231 (sein)	Caco (colon)	Huh7 (foie)
1		L124	>25	>25	20	20	>25	20	25
2		71	>25	>25	25	20	>25	20	20
3		67	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
4		69	>25	>25	20	8	>25	20	15
5		26	8	>25	8	6	7	8	15
6		72	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
7		68	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
8		70	20	12	4	8	20	15	10
9	Taxol (cytotoxique)		0.1	0.01	0.0008	0.0008	0.01	0.06	0.15
10	Doxorubicine (cytotoxique)		0.04	0.02	0.04	0.04	0.01	0.08	0.04
11	Roscovitine (CDK P.C III)		4	4	2	2	3	3	5
12	DMSO (solvant)		>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25

L'ensemble des produits testés ne présentent pas de cytotoxicité importante sur les cellules. Seul l'analogue direct de **26** qu'est le thiophène **70** entraîne une toxicité que l'on peut certainement relier à ses bonnes activités duelles sur CDK5 et DYRK1A.

Ayant montré que l'orientation des substituants mais aussi la position des hétéroatomes étaient primordiaux pour inhiber telle ou telle autre cible biologique, nous avons décidé d'explorer une nouvelle combinaison de bisarylation sur le squelette pyrido[2,3-*d*]pyrimidine à savoir une arylation en 2 et une autre en 7. Cette orientation aura l'avantage de déplacer la position des azotes et de modifier les orientations électroniques. Toutefois, il faut signaler que l'absence de toute méthode de synthèse permettant d'accéder à cette double substitution nous a conduits à mettre au point la méthodologie de synthèse adéquate. Une fois menée à bien l'élaboration de ces substrats, il ne restera qu'à poursuivre le travail en version chimie médicinale.

B – SYNTHÈSE DE PRODUITS DIARYLES PYRIDO[2,3-*d*]PYRIMIDINIQUES

I – INTRODUCTION

Nous avons démontré lors des études réalisées au cours de ce travail que le squelette pyrido[3,2-*d*]pyrimidine joue un rôle primordial dans l'obtention de molécules potentiellement actives sur les kinases testées. La dernière partie de cette thèse sera consacrée à la mise au point d'une voie de synthèse permettant d'accéder au motif pyrido[2,3-*d*]pyrimidine substitué en position 2 et 7.

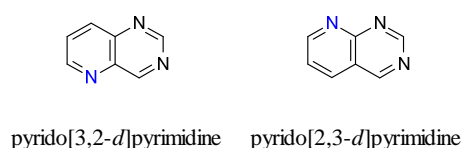


Figure 48. Pyrido[3,2-*d*]pyrimidine et pyrido[2,3-*d*]pyrimidine.

Pour atteindre cet objectif, nous envisageons de préparer le noyau pyrido[2,3-*d*]pyrimidine substitué en 7 par un atome de chlore et en 2 par un groupement méthylsulfanyl, noyau que nous fonctionnaliserons ensuite *via* des couplages pallado-catalysés du type Suzuki-Miyaura et Liebeskind-Srogl.

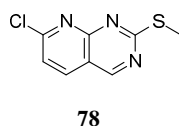


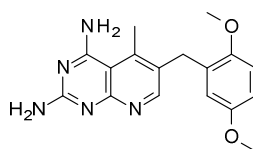
Figure 49. 7-Chloro-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **78**.

II - INTERETS THERAPEUTIQUES

Au cours de l'introduction du chapitre I de ce manuscrit (page 12), nous nous sommes brièvement intéressés à l'intérêt thérapeutique des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines. Nous avons rappelé que cette famille constitue le groupe de pyridopyrimidines le plus décrit dans la littérature ce qui, de ce fait, lui permet d'être associée à de très nombreuses applications thérapeutiques. En effet les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines sont connues entre autres, comme étant des anti-cancéreux,²⁴ des anti-viraux,²⁵ des anti-bactériens,²⁶ des anti-hypertenseurs,²⁷ des anti-inflammatoires,²⁸ ainsi que des antagonistes du récepteur mGlu5.²⁹

Il faut aussi savoir que les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines ont abondamment servi à la mise au point de puissants inhibiteurs de différents types de kinases. A titre d'exemple, nous

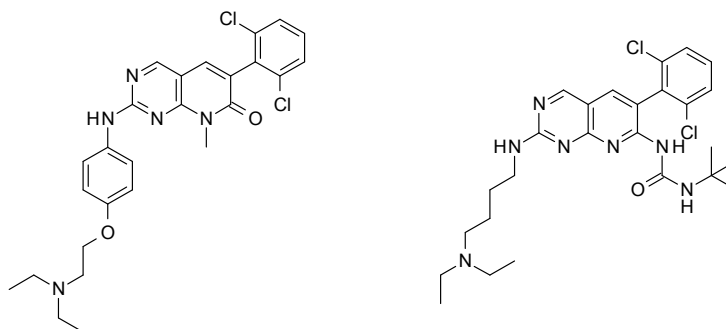
citerons le Piritrexim qui se caractérise par une importante inhibition des dihydrofolates réductases (DHFR).¹⁶



Piritrexim
IC₅₀ (DHFR) = 1.5 nM

Figure 50. Inhibition de la dihydrofolate réductase (DHFR) par le Piritrexim.

L'inhibition des tyrosine kinases par les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines ne se limite pas aux seules dihydrofolates réductases (DHFR) puisqu'en effet ces entités sont également actives sur d'autres membres de cette famille de kinases.¹⁵

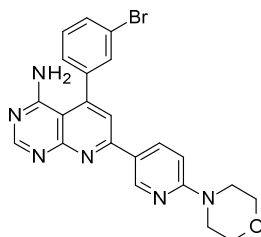


L142
IC₅₀ (PDGFR) = 96 nM
IC₅₀ (FGFR) = 44 nM
IC₅₀ (c-Src) = 9 nM
IC₅₀ (EGFR) = 350 nM

L143
IC₅₀ (PDGFR) = 360 nM
IC₅₀ (FGFR) = 48 nM
IC₅₀ (c-Src) = 23 nM
IC₅₀ (EGFR) = 390 nM

Figure 51. Inhibition de plusieurs tyrosine kinases.

Un autre type de kinases présente une particulière sensibilité aux pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, il s'agit de l'adénosine kinase. En effet cette dernière est inhibée par la pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **ABT-702**, avec une excellente IC₅₀ de 1.7 nM.¹⁷ L'adénosine kinase est un neuromodulateur, inhibiteur clé de l'homéostasie, qui contribue aux réponses anti-inflammatoires suite aux blessures des tissus.

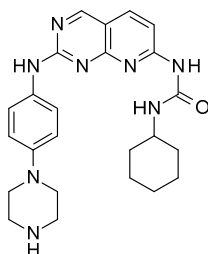


ABT-702

IC₅₀ (AK) = 1.7 nM

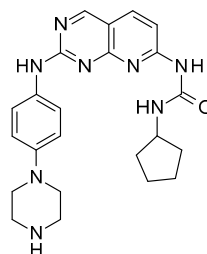
Figure 52. Inhibition de l'adénosine kinase par l'ABT-702.

Les sérine/thréonine kinases sont, elles aussi, fortement inhibées par les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines. A titre d'exemple les CDKs et, en particulier CDK1, CDK2 et CDK4, sont inhibées par les produits **L144** et **L145** avec des concentrations nanomolaires.²³



L144

IC₅₀ (CDK1) = 27 nM
 IC₅₀ (CDK2) = 10 nM
 IC₅₀ (CDK4) = 5 nM



L145

IC₅₀ (CDK1) = 69 nM
 IC₅₀ (CDK2) = 22 nM
 IC₅₀ (CDK4) = 7 nM

Figure 53. Inhibition de kinases CDK.

L'Akt est une sérine/thréonine kinase jouant un rôle clé dans la régulation de l'apoptose. Elle existe sous deux isoformes, l'Akt1 et l'Akt2, leur inhibition simultanée permet une sensibilisation maximale de certaines cellules tumorales à un stimulus apoptotique, ce qui ouvre le champ à de nouveaux traitements anti-cancéreux. A noter que les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines **L146** et **L147** inhibent simultanément l'Akt1 et l'Akt2 avec des concentrations fort intéressantes.²⁰

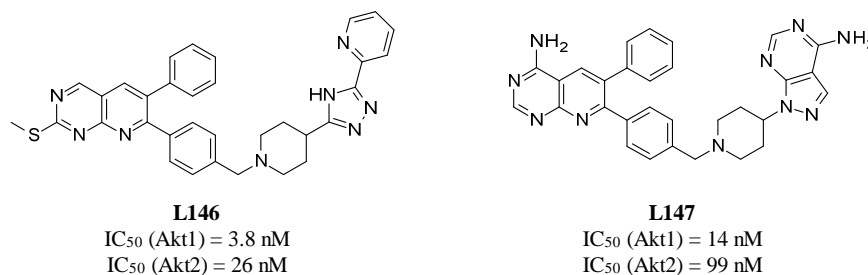


Figure 54. Inhibition simultanée des kinases Akt1 et Akt2.

Les études focalisées sur les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines diarylées en position 2 et 7 sont peu fréquentes, du coup, le potentiel de ce système en matière d'inhibition des kinases reste à découvrir. Ce constat nous a fortement encouragés à synthétiser ce type de pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, afin d'évaluer leur capacité à inhiber les kinases CDK5, DYRK1A, GSK3 et CK1.

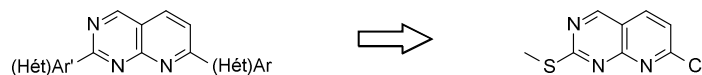


Schéma 63.

III – SYNTHÈSE DE 2,7-DIARYLPYRIDO[2,3-*d*]PYRIMIDINES

III.1 – Introduction

Afin d'éviter tout risque de compétition entre la position C-2 et la position C-7 du noyau pyrido[2,3-*d*]pyrimidine lors de leurs substitutions, nous avons pris la décision de placer sur chacune d'entre elles, deux groupes différents permettant ainsi la réalisation de deux couplages différents.¹⁴⁹ L'un des produits qui assure au mieux cette diversité structurale est la 7-chloro-2-méthylsulfanylprido[2,3-*d*]pyrimidine **78**. Nous avons utilisé une méthodologie développée par McNamara et ses collaborateurs,²³ pour synthétiser cette pyrimidine.

La méthodologie en question s'articule autour du schéma rétrosynthétique 64. Comme proposé, la 7-chloro-2-méthylsulfanylprido[2,3-*d*]pyrimidine **78** peut être obtenue *via* la chloration du carbonyle en position 7 de l'amide **77**. Ce dernier est synthétisé par une cyclisation intramoléculaire en milieu basique de l'acrylate **76**, lui-même préparé grâce à une réaction de Wittig entre l'aldéhyde **75** et le (carbéthoxyméthylène)triphenylphosphorane.

¹⁴⁹ Kusturin, C.; Liebeskind, S. L.; Rahman, H.; Sample, K.; Schweitzer, B.; Srogl, J.; Neumann, W. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4349.

L'obtention du produit **75** est envisagée *via* l'oxydation par le dioxyde de manganèse de la pyrimidine **74**, elle-même générée par réduction de l'ester en position 5 du composé **73**. Ce dernier est obtenu par amination du 4-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylate d'éthyle **73** au moyen de l'ammoniac aqueux.

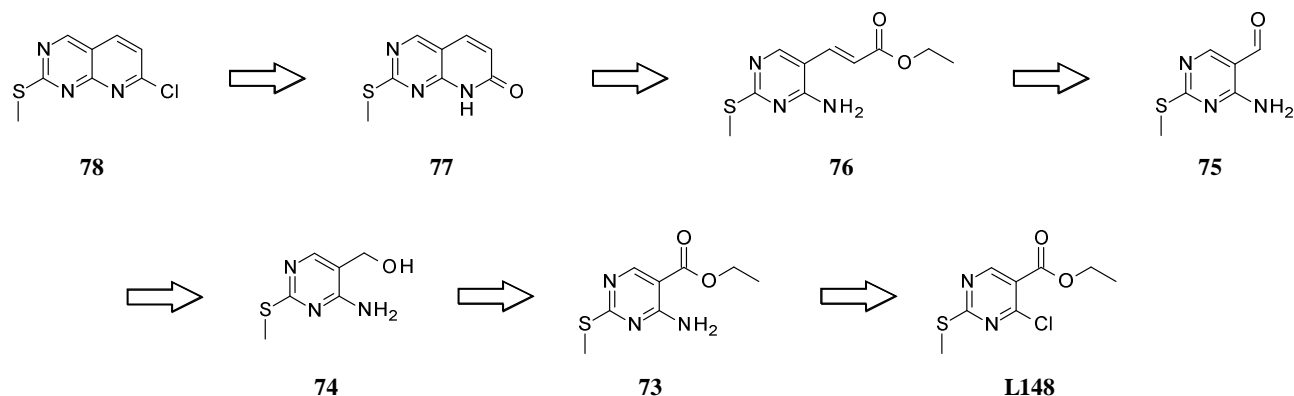


Schéma 64.

III.2 – Synthèse de l'intermédiaire clé 78

III.2.1 – Synthèse du 4-amino-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylate d'éthyle 73

La première étape de la stratégie de synthèse visant à obtenir notre intermédiaire clé, à savoir la 7-chloro-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **78**, consiste en une amination du produit commercial **L148** avec de l'ammoniac aqueux, en présence de triéthylamine dans du THF, à température ambiante pendant 2.5 heures. La pyrimidine **73** est collectée *via* une filtration avec un bon rendement de 80%.

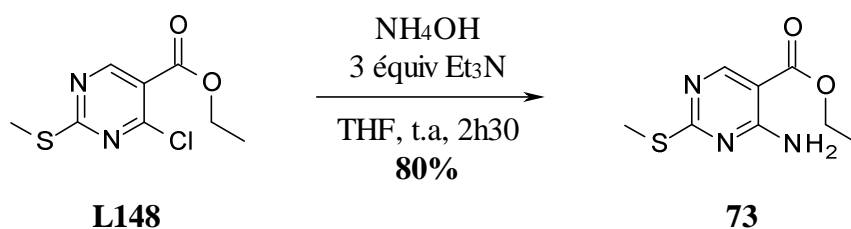
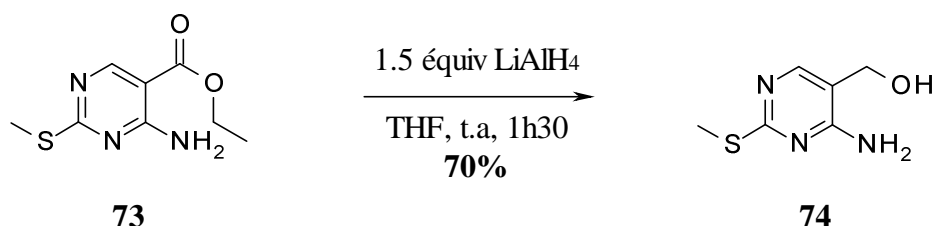


Schéma 65.

III.2.2 – Synthèse du (4-amino-2-méthylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)méthanol 74

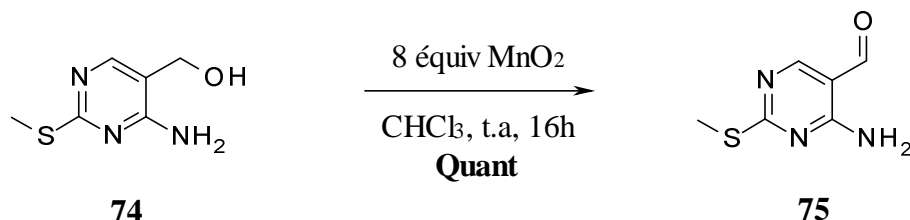
La deuxième étape se résume en une réduction de l'ester en position 5 de la pyrimidine **73**, au moyen d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans du THF, à

température ambiante pendant 1.5 heures. L'alcool **74** est récupéré par filtration avec un bon rendement de 70%.

Schéma 66.

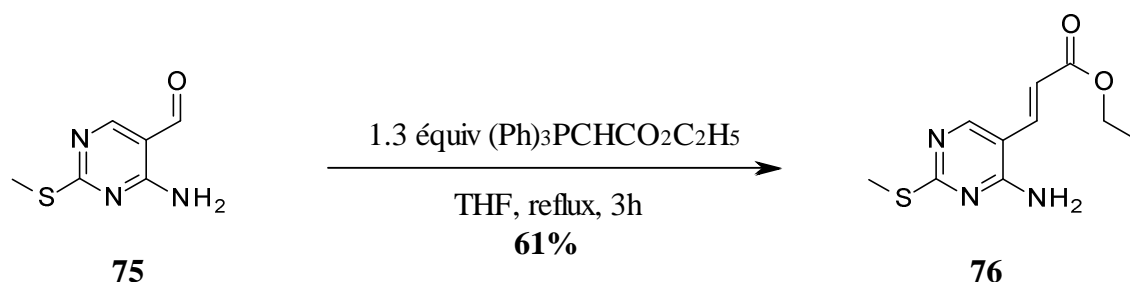
III.2.3 – Synthèse du 4-amino-2-méthylsulfanylpurimidine-5-carbaldéhyde **75**

Lors de la troisième étape, le produit **74** est oxydé par le dioxyde de manganèse dans le chloroforme, à température ambiante pendant 16 heures. L'aldéhyde **75** est isolé par filtration et ce, avec un rendement quantitatif.

Schéma 67.

III.2.4 – Synthèse du E-(4-amino-2-méthylsulfanylpurimidin-5-yl)prop-2-énoate d'éthyle

Lors de la quatrième étape nous avons eu recours à une réaction de Wittig, qui a lieu entre l'intermédiaire **75** et le (carbéthoxyméthylène)triphénylphosphorane, à reflux du THF durant 3 heures. L'acrylate **76** est obtenu avec un rendement de 61%.

Schéma 68.

III.2.5 – Synthèse de la 2-méthylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one **77**

La cinquième étape fait apparaître pour la première fois le motif pyrido[2,3-d]pyrimidine et ce, grâce à une cyclisation intramoléculaire du produit **76** au reflux de la *N,N*-

diisopropyléthylamine (DIPEA) pendant 3 heures, en présence de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène (DBU). La pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **77** est ainsi synthétisée avec un rendement de 50%.

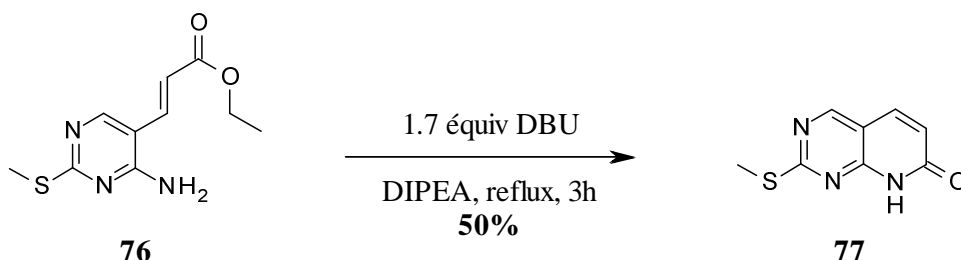


Schéma 69.

III.2.6 - Synthèse de la 7-chloro-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **78**

La chloration du produit **77** est menée au reflux d'oxychlorure de phosphore qui joue le rôle de solvant et de réactif. Cette réaction conduite pendant 3 heures donne accès à l'intermédiaire clé **78** avec un rendement de 67%.

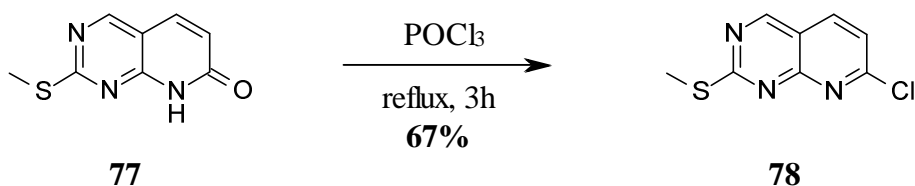


Schéma 70.

La séquence que nous venons de décrire est réalisable sur une échelle de plusieurs dizaines de grammes au départ de la pyrimidine commerciale **L148**. Elle permet d'accéder à la pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **78** avec un rendement global de 12%.

III.3 - Synthèse des 7-hétéroaryl-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines **79-85**

Nous avons choisi de commencer la disubstitution par un couplage palladié de type Suzuki-Miyaura sur le carbone en position C-7. Conformément à ce qui est rapporté dans la littérature concernant ce type de couplage au départ de bicycles polyazotés, nous avons réalisé le premier essai en présence de carbonate de sodium, d'une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄ dans un mélange de solvant DME-H₂O (2/1).¹⁵⁰ Dans ces conditions, nous avons malheureusement isolé le produit **79** avec un rendement médiocre puisque de seulement 47%. En vue d'obtenir un meilleur résultat, nous avons changé le type de solvant pour revenir au mélange que nous avons l'habitude d'utiliser, à savoir toluène/éthanol. La synthèse menée dans ces conditions permet d'accéder au produit désiré avec un rendement satisfaisant de 73%

(entrée 1, tableau 22). Dans le but d'étudier le domaine d'application de ce couplage, ainsi que de connaître ses limites, nous avons tenté de généraliser cette séquence à divers acides boroniques, porteurs de groupement soit riches en électrons à l'instar du produit **79**, soit appauvris en électrons, voire neutre (entrée 2 à 7, tableau 22).

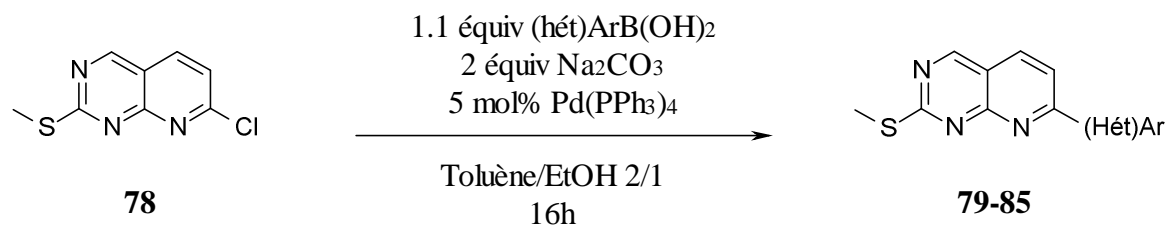


Schéma 71.

Le tableau 22 regroupe l'ensemble des produits préparés, le mélange de solvants utilisé, ainsi que la durée et le rendement correspondant à la synthèse de chacun d'entre eux.

Tableau 22. Les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines monoarylés **79-85**.

Entrée	Produit synthétisé	Solvants	T (°C)	Rdt(%)
1		DME/H ₂ O	75	47
		Tol/EtOH	100	73
2		Tol/EtOH	100	63
3		Tol/EtOH	100	73
4		Tol/EtOH	100	68
5		Tol/EtOH	100	69
6		Tol/EtOH	100	73
7		Tol/EtOH	100	71

¹⁵⁰ (a) Enguehard, C.; Renou, J. L.; Allouchi, H.; Leger, J. M.; Gueiffier, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 935.
 (b) Riadi, Y.; Massip, S.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Lazar, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 5018.

Nous avons remarqué, à la fin de chaque réaction, que la conversion de la matière première est totale, avec la formation d'un seul nouveau produit. Les rendements sont satisfaisants, comparables les uns aux autres et oscillent entre 63% et 73%.

III.4 - Synthèse des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines diarylées 86-94

III.4.1 – Rappel sur le couplage de Liebeskind-Srogl.

La littérature rapporte de nombreux travaux réalisés en utilisant des réactions de couplage de type Suzuki-Miyaura ou Stille sur des fonctions thioesters, thioéthers, thiourées et thiamides, en se servant du cuivre comme cofacteur, donnant ainsi naissance au couplage de Liebeskind-Srogl.

En l'an 2000, Liebeskind, Srogl et leurs collaborateurs ont décrit l'utilisation de fonctions thioester dans des réactions de couplage pallado-catalysées. Ces auteurs ont développé une méthode de préparation des cétones dans des conditions douces, non basiques, nécessitant l'utilisation de Cu(I) sous la forme de thiophène-2-carboxylate de cuivre (CuTC).¹⁵¹

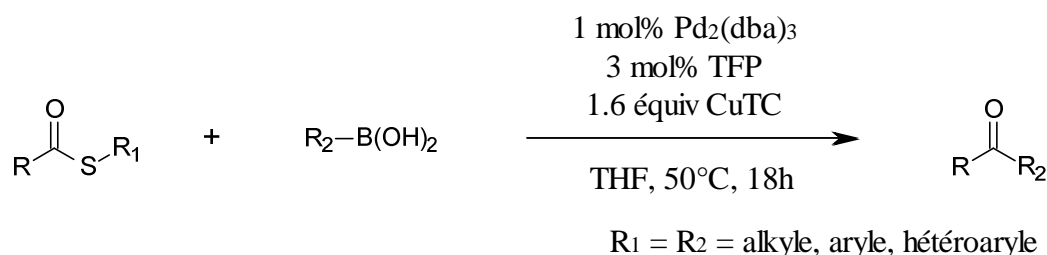
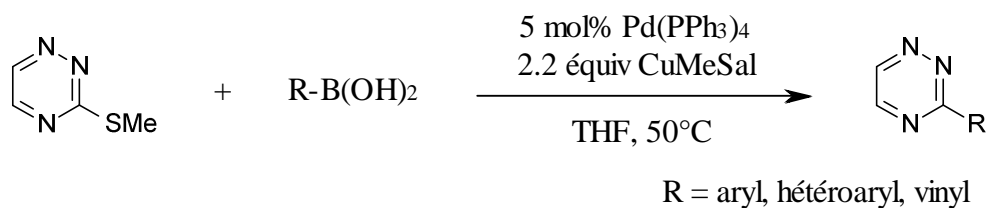


Schéma 72.

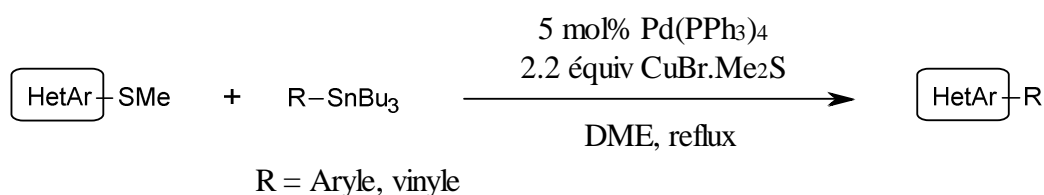
L'équipe de Guillaumet et Suzenet (ICOA, Orl\u00e9ans) a \u00e9t\u00e9 la premi\u00e8re \u00e0 d\u00e9velopp\u00e9 un protocole de couplage des thio\u00e9thers avec des acides boroniques dans des conditions mettant en jeu un exc\u00e8s de carboxylate de cuivre sous la forme du 3-m\u00e9thyl salicylate de cuivre (CuMeSal), ainsi qu'une quantit\u00e9 catalytique de palladium(0)tetrakis(triph\u00e9nylphosphine).¹⁵²

¹⁵¹ Liebeskind, S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260.

¹⁵² Alphonse, F. A.; Suzenet F.; Keromnes A.; Leuret B.; Guillaumet G. *Synlett* **2002**, 447.

**Schéma 73.**

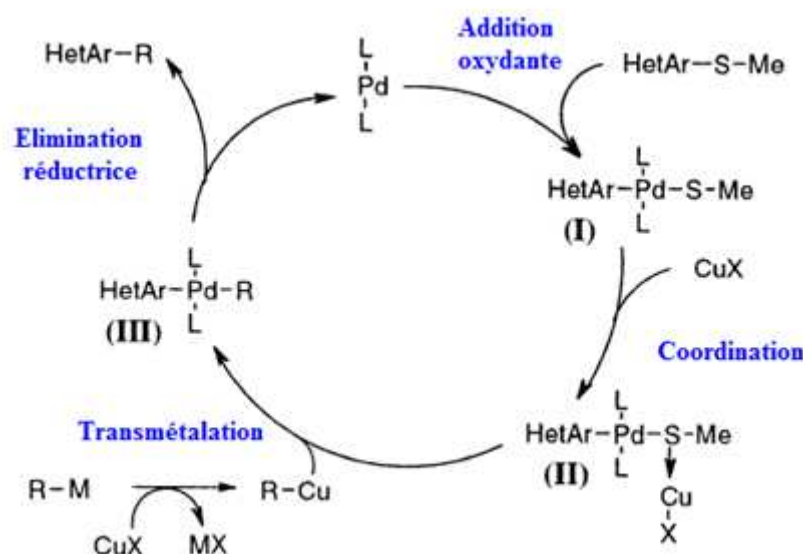
Une année plus tard, la même équipe a développé un autre protocole de ce même couplage avec des dérivés stannylés dans des conditions non basiques, similaires aux précédentes.¹⁵³

**Schéma 74.**

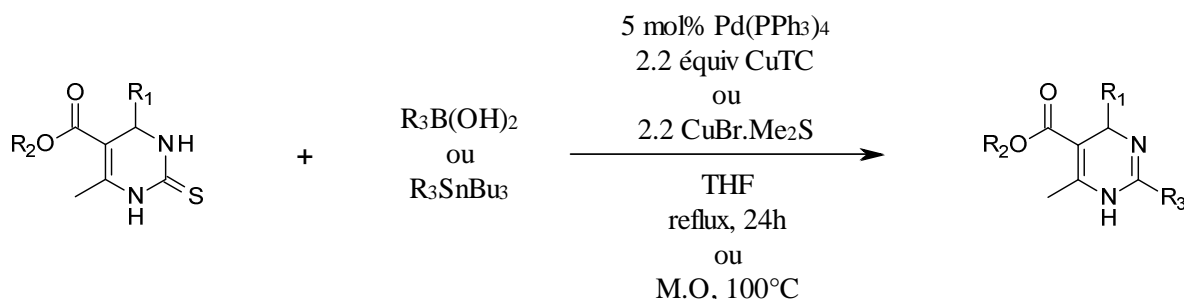
Les mécanismes proposés pour ces couplages, par le groupe de Guillaumet-Suzenet et par le groupe de Liebeskind-Srogl sont très similaires les uns autres. En effet, selon ces deux équipes, les réactions se déroulent en quatre étapes :

- **Addition oxydante** : Le palladium s'insère dans la liaison carbone-soufre et passe du degré d'oxydation 0 à II, formant ainsi le complexe **(I)**.
- **Coordination** : Le soufre se lie au cuivre *via* une liaison dative pour former le complexe **(II)**.
- **Transmétallation** : Le groupement R initialement porté par le métal (Pd ou Sn) est échangé, avec formation du complexe **(III)**.
- **Élimination réductrice** : Le produit recherché est libéré avec régénération du Pd(0).

¹⁵³ Alphonse, F. A.; Suzenet F.; Keromnes A.; Leuret B.; Guillaumet G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 803.

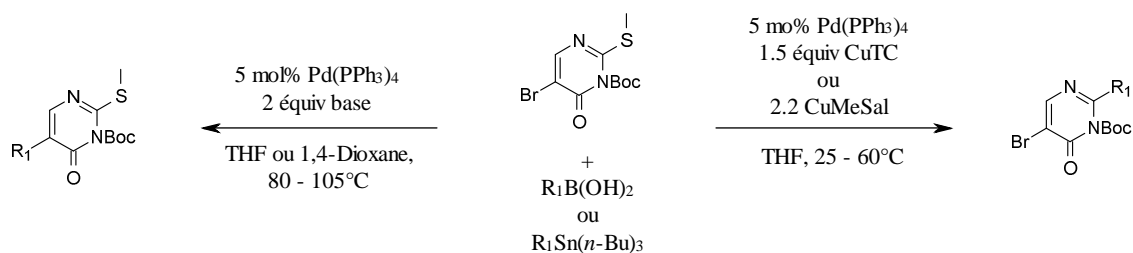
**Schéma 75.**

Récemment Guillaumet, Suzenet et leurs collaborateurs ont prouvé l'efficacité des couplages qu'ils ont mis au point, sur des thiourées et ce, en fonctionnalisant divers monocycles polyazotés (pyrimidines, 1,2,4-triazines, uraciles...) avec des acides boroniques ainsi que des groupements stannylés.¹⁵⁴

**Schéma 76.**

Enfin, rappelons que Liebeskind et Srogl ont démontré l'absence de tout risque de compétition entre le couplage qui porte leurs noms et les autres réactions catalysées au palladium utilisant les mêmes métaux, à savoir les couplages de Suzuki-Miyaura et de Stille. A cet effet ce groupe de recherche a réalisé la fonctionnalisation de pyrimidinones porteuses de groupement méthylsulfanyle en position 2 et de brome en position 5.¹⁴⁹

¹⁵⁴ (a) Sun, Q.; Suzenet F.; Guillaumet G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3473. (b) Sun, Q.; Suzenet F.; Guillaumet G. *Tetrahedron. Lett.* **2012**, *53*, 2694.

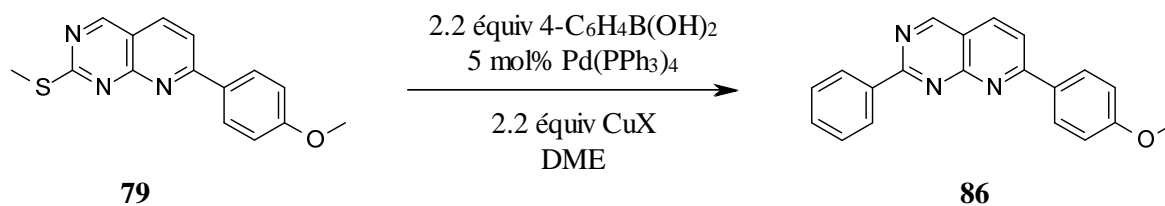
**Schéma 77.**

III.4.2 - Couplage de Liebeskind-Srogl sur les intermédiaires 79-85.

Les résultats publiés dans la littérature ont montré l'efficacité des réactions pallado-catalysées sur des fonctions thioéthers. En se basant sur les travaux précédemment décrits, nous avons tenté de fonctionnaliser le groupement méthylsulfanyl présent sur la position C-2 des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines **79** à **85** par des couplages de Liebeskind-Srogl avec plusieurs acides boroniques, en s'inspirant des protocoles précédemment décrits.

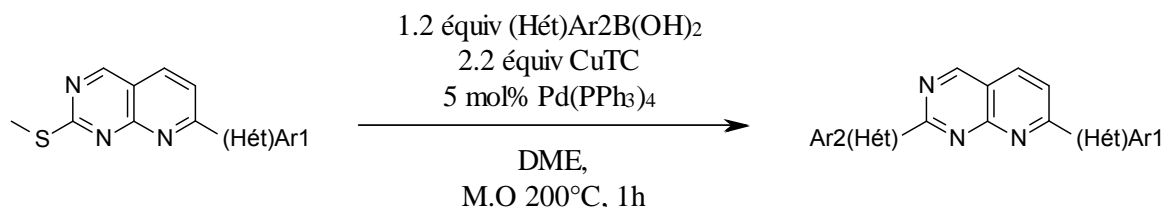
Le premier essai de cette réaction de couplage a été réalisé à partir des conditions décrites par Guillaumet et Suzenet,¹⁵² à savoir l'utilisation de 2.2 équivalents du CuMeSal et d'une quantité catalytique du Pd(PPh₃)₄, à reflux du DME durant 16 heures (entrée 1, tableau 23). Cependant aucune trace du produit désiré n'a été détectée. Lors du deuxième essai nous avons changé deux paramètres, à savoir le type de solvant ainsi que la nature du carboxylate de cuivre, pour utiliser le CuTC en lieu et place du CuMeSal. Après 5 heures de chauffage à 50°C, nous avons remarqué l'arrêt de la consommation de la matière première, le composé diarylé **86** étant généré avec un faible rendement de seulement 37% (entrée 2, tableau 23). Afin d'atteindre un rendement satisfaisant, nous avons augmenté sensiblement le temps de la réaction. En effet, après 72 heures à reflux du DME au lieu du THF, il nous a été possible d'isoler le produit **86** avec un excellent rendement de 82% (entrée 3, tableau 23). La substitution du chauffage thermique par le chauffage sous irradiation micro-ondes nous a permis de réaliser ce couplage en une heure seulement, tout en conservant quasiment le même rendement que celui obtenu avec le chauffage classique (entrée 4, tableau 23).

Le schéma 78 et le tableau 23 regroupent l'ensemble des étapes d'optimisation des conditions du couplage de Liebeskind-Srogl sur la 7-(4-méthoxyphényl)-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **79** :

**Schéma 78.****Tableau 23.** Optimisation des conditions du couplage de Liebeskind-Srogl sur le composé **79**.

Entrée	Solvant	CuX	Chauffage	Temps	Rdt(%)
1	DME	CuMeSal	Reflux	16 h	--
2	THF	CuTC	50°C	5 h	37
3	DME	CuTC	Reflux	72 h	82
4	DME	CuTC	M.O, 200°C	1 h	79

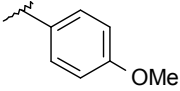
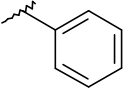
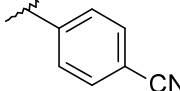
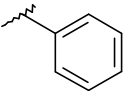
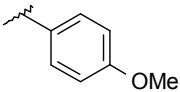
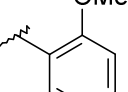
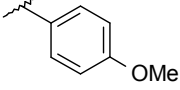
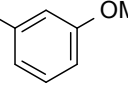
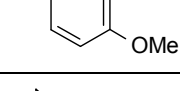
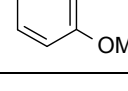
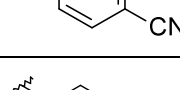
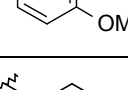
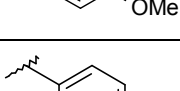
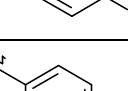
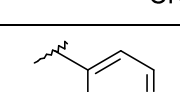
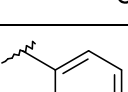
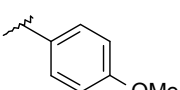
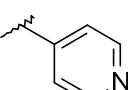
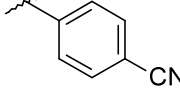
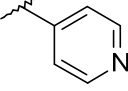
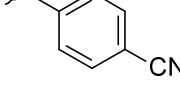
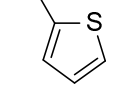
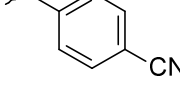
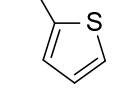
Dans le but d'explorer l'étendue ainsi que les limites du protocole que nous venons de développer, nous avons modifié la nature de l'acide boronique, ce qui devrait nous permettre de constituer une bibliothèque de pyrido[2,3-*d*]pyrimidines substituées en position *C*-2 et *C*-7.

**Schéma 79.**

L'insertion du phényle, ainsi que d'autres motifs aryliques sur la position *C*-2 des intermédiaires porteurs d'autres entités aromatiques, est réalisable sans difficultés et ce, avec de bons rendements (entrées 1-8, tableau 24). Par contre la pyridine pose problème. En effet, après une heure de chauffage sous irradiation micro-ondes, lors de la substitution du produit **85**, ainsi que lors de l'utilisation de l'acide pyridinylboronique pour la substitution des composés **79** et **84**, nous avons remarqué que la réaction n'a pas eu lieu, seule la dégradation de la matière première est observée (entrée 9-11, tableau 24). Par contre, en utilisant l'acide 2-thiophène boronique, l'efficacité de la réaction a été partiellement restaurée, puisqu'en effet le produit **94** a été isolé avec un rendement de 55% (entrée 12, tableau 24). Malgré le faible taux de conversion, l'obtention de ce produit indique que les hétérocycles peuvent aussi être

introduits sur la position C-2 du squelette pyrido[2,3-*d*]pyrimidine en utilisant un couplage catalysé entre un thioéther et un acide boronique.

Tableau 24. Les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines diarylées **86-94**, ainsi que les rendements de leurs synthèses.

Entrée	(Hét)Ar1	(Hét)Ar2	Produit	Rdt(%)
1			86	79
2			87	84
3			88	73
4			89	73
5			90	75
6			91	75
7			92	85
8			93	72
9			--	--
10			--	--
11			--	--
12			94	55

Nous rappelons que la méthodologie que nous venons de développer, servira ultérieurement à la l'élaboration de produits potentiellement inhibiteurs de kinases, à l'instar de ce qui a été entrepris avec les pyrido[3,2-*d*]pyrimidines.

IV - CONCLUSIONS

Grâce à une méthode simple et efficace développée au sein de l'ICOA par le groupe de S. Berteina-Raboin, G. Guillaumet et A. Mouaddib, nous avons synthétisé la 6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine **61**, ainsi que la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **62**, que nous avons ensuite fonctionnalisées avec les mêmes substituants que ceux portés par les produits **L124** et **26** et ce, au moyen de réactions de CH arylation et de couplages pallado-catalysés de type Suzuki-Miyaura.

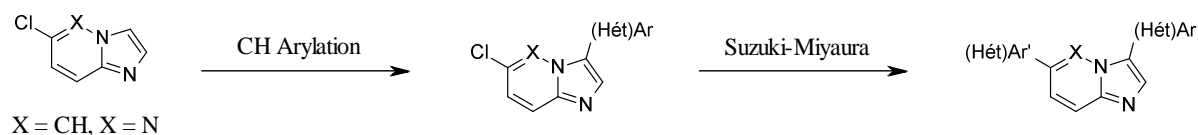


Schéma 80.

L'étude comparative réalisée entre les produits ainsi préparés et les modèles qui ont servi à leur synthèse, a reflété l'importance que revet l'utilisation du squelette pyrido[3,2-*d*]pyrimidine pour obtenir de puissants inhibiteurs de kinases.

Lors de la deuxième partie de ce chapitre nous sommes donc revenus au squelette pyridopyrimidine mais sous la forme pyrido[2,3-*d*]pyrimidine. Nous avons ainsi synthétisé la 7-chloro-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **79**, que nous avons ensuite fonctionnalisée *via* des couplages catalysés au palladium de type Suzuki-Miyaura et Liebeskind-Srogl. En effet, nous avons montré que le couplage de Liebeskind-Srogl est une méthode simple et efficace pour substituer la partie pyrimidine de notre squelette. Une variété de substituants ont été ainsi placés sur la position C-2, de type aryle ou hétéroaryle, avec différents comportements électroniques. Enfin l'activation micro-ondes a constitué un avantage majeur pour ce type de couplage, puisque permettant l'obtention des produits avec un temps considérablement réduit, en conservant les mêmes rendements que ceux obtenus avec le chauffage thermique.

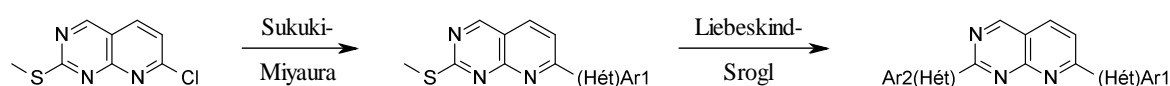


Schéma 81.

**CONCLUSIONS
GENERALES
ET PERSPECTIVES**

Le sujet qui m'a été confié s'inscrit dans la recherche de nouvelles molécules polyhétérocycliques bioactives, à travers un travail de pharmacomodulation, sur la base des résultats antérieurs obtenus par mes prédécesseurs.

Dans un premier temps, ce travail a nécessité la préparation de nombreux intermédiaires. Nous avons tout d'abord focalisé notre propos sur la conception de la 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine, selon une méthodologie simple, efficace et peu coûteuse, développée au sein de notre groupe.

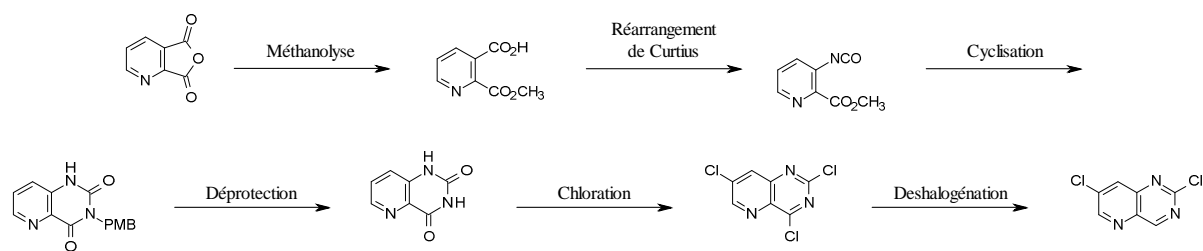


Schéma 82.

Le composé dichloré ainsi synthétisé est ensuite soumis à des S_NAr et à des couplages catalysés au palladium de type Suzuki-Miyaura et Buchwald-Hartwig, afin de mettre au point plusieurs chimiothèques de pyrido[3,2-*d*]pyrimidines diarylées, aminoarylées et aryloaminoarylées diversement substituées.

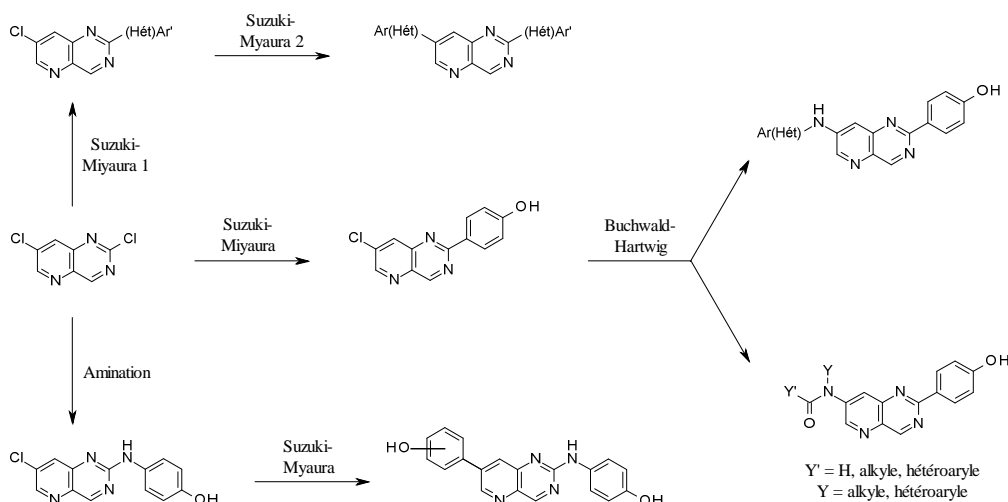


Schéma 83.

L'ensemble de ces produits ont été évalués sur les kinases CDK5, DYRK1A, GSK3 voire CK1. Différentes relations entre structure et activité ont alors émergé. Au niveau des substituants en position C-2 du squelette pyridopyrimidine la présence du motif

p-hydroxyphényle est fortement souhaitable, tandis qu'en position *C*-7 la fonctionnalisation par des entités phényles ou hétéroaryles porteurs de groupe donneur accepteur de liaisons hydrogènes est nécessaire pour induire une forte action vis-à-vis des kinases.

A force de modulations nous avons obtenu un produit possédant une IC₅₀ de 24 nM sur CDK5 et un deuxième dont l'IC₅₀ atteint 60 nM sur DYRK1A.

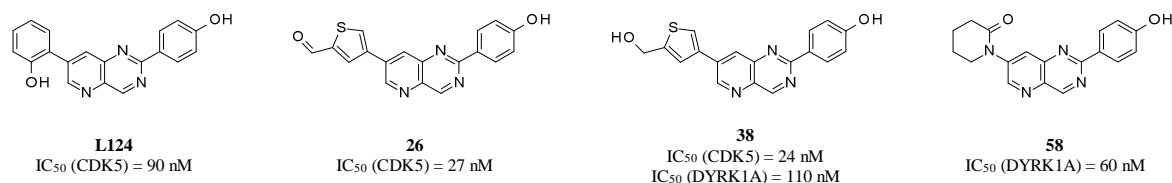


Figure 55. Pyrido[3,2-*d*]pyrimidines dotées des inhibitions les plus intéressantes.

Les produits **26** et **38** présentent une intéressante corrélation entre inhibition des kinases et pénétration cellulaire puisqu'en effet leur comportement cytotoxique est en grande partie semblable à celui de la Roscovitine.

En revanche le remplacement du cycle central pyrido[3,2-*d*]pyrimidinique par un squelette imidazo[1,2-*a*]pyridine ou imidazo[1,2-*b*]pyridazine fait chuter de façon spectaculaire l'activité inhibitrice des kinases.

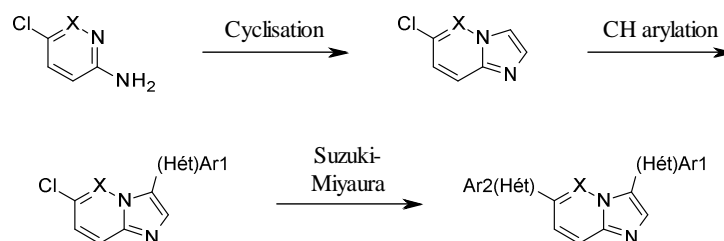


Schéma 84.

En dernier lieu, nous nous sommes intéressés au noyau pyrido[2,3-*d*]pyrimidine. Dans ce cadre, nous avons synthétisé des produits diarylés, en fonctionnalisant ce nouveau noyau central par deux couplages palladiés successifs le premier selon la méthodologie Suzuki-Miyaura et le deuxième *via* la procédure de Liebeskind-Srogl. A travers ce projet nous espérons ouvrir la voie à de nouvelles familles de composés inhibiteurs de kinases, en exploitant les résultats obtenus avec le groupe des pyrido[3,2-*d*]pyrimidines.

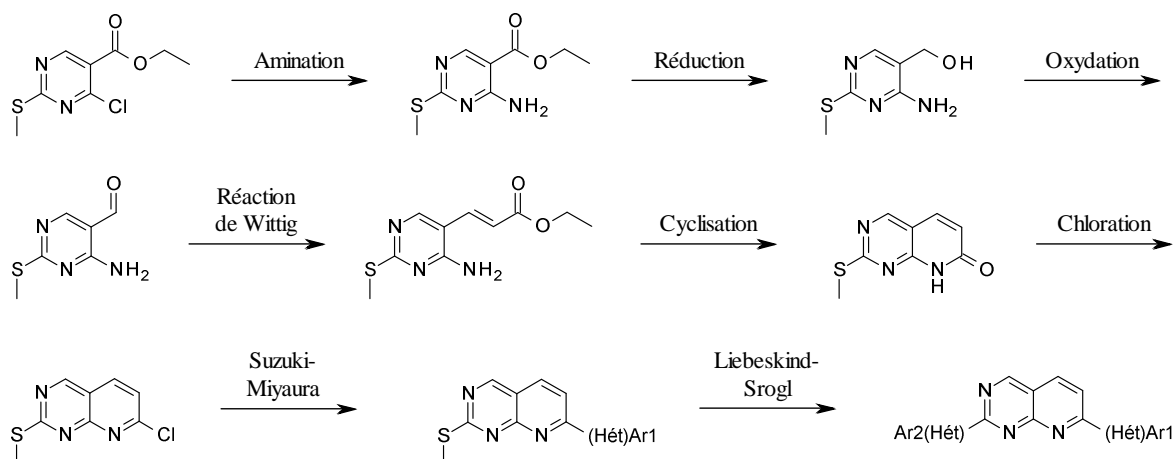


Schéma 85.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse nous ont permis de proposer une nouvelle série de molécules susceptible de participer à la lutte contre la maladie d'Alzheimer et d'autres troubles liés au système nerveux central, ainsi que le syndrome de Down et ce, à travers l'inhibition des kinases et, en particulier, DYRK1A, dont le dysfonctionnement est impliqué dans l'apparition et/ou le développement de ces pathologies.

En perspective, nous prévoyons de réaliser les examens biologiques et thérapeutiques nécessaires pour valider le bon fondement de cette proposition. Nous pensons en premier lieu tester ces produits sur l'ensemble des isoformes de la DYRK1A, puis réaliser une étude cellulaire en adéquation avec les pathologies reliées à cette enzyme (SNC et syndrome de Down). Nous rappelons ici que tout inhibiteur de kinases ne traduisant pas des effets *in cellulo* équivalents à ceux révélés *in vitro* ne peut prétendre à une utilisation ultérieure. Nous envisageons aussi de réaliser une large étude cristallographique, doublée d'une étude de modélisation moléculaire pour corrélérer l'ensemble des produits synthétisés avec différents modèles de docking.

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES

Solvants

Les solvants anhydres sont de qualité HPLC. Ils sont utilisés directement, à l'exception du THF qui est distillé sur sodium et benzophénone ainsi que le toluène qui est distillé sur hydrure de sodium.

Suivi des réactions

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM), sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 dont l'épaisseur est de 0.2 mm. La révélation est réalisée sous lampe UV à 254 nm et 365 nm.

Purifications chromatographiques

Les purifications chromatographiques sont effectuées sur colonne de gel de silice Merck 40-70 μm (230-400 mesh).

Appareillage

Irradiation Micro-Ondes

Les réactions sous irradiations micro-ondes sont effectuées *via* un appareil Biotage InitiatorTM, la température est mesurée par une sonde infrarouge.

Points de Fusion

Les points de fusion sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Buchi SMP-20 et ne sont pas corrigés.

Infra-Rouge

Les spectres infra-rouge sont enregistrés sur un spectromètre Thermo Scientific Nicolet iS10. Il s'agit d'un ATR (Réflexion Totale Atténuée) doté d'un cristal en germanium. L'échantillon est directement déposé sur le germanium et comprimé avant l'enregistrement du spectre. La longueur d'onde des bandes caractéristiques est exprimée en cm^{-1} .

Spectrométrie de Masse

Les spectres de masse sont réalisés sur un spectromètre Perkin-Helmer SCIEX de type API 300. Les échantillons sont préalablement solubilisés dans une solution de méthanol en présence d'acide formique puis ionisés par la technique du spray ionique en mode positif.

Les spectres de masse à haute résolution ont été effectués en partie au Centre Régional de Mesures Physiques (Service de Spectrométrie de Masse) de l'Université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand. L'autre partie a été réalisé à Orléans au sein de la Plate-forme de Spectrométrie de Masse Haute Résolution appartenant à la Fédération de Recherche Physique et Chimie du Vivant (FR2708 : CBM/ICOA).

Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaires sont réalisés sur un appareil Bruker Advance DPX250 (250 MHz pour le ^1H et 62.5 MHz pour le ^{13}C) ou de type Bruker Advance 400 (400 MHz pour le ^1H et 100 MHz pour le ^{13}C).

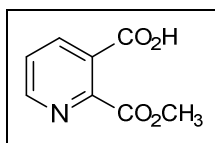
Les déplacements chimiques sont mesurés en partie par million par rapport aux références internes appropriées à chaque type de solvant :

Pour le proton : le tétraméthylsilane est pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutéré. Dans le cas où le solvant utilisé est le DMSO- d_6 , c'est son signal résiduel qui est pris comme référence à 2.50 ppm.

Pour le carbone : On se réfère aux signaux des solvants résiduels, en l'occurrence à la raie centrale à 77.1 ppm pour le chloroforme deutéré et à 39.5 ppm pour le DMSO- d_6 .

Les constantes de couplages sont exprimées en hertz et la multiplicité est représentée de la manière suivante : singulet (s), singulet large (sl), doublet (d), doublet de doublet (dd), triplet (t), triplet de doublet (td), quadruplet (q), multiplet (m).

Acide 2-carbométhoxypyridine-3-carboxylique 2



MM = 181.15 g/mol
C₈H₇NO₄

Mode opératoire :

Le traitement de 20 g de l'anhydride 2,3-pyridinedicarboxylique **1**, pendant 48h au reflux de 120 mL de méthanol, conduit après évaporation du solvant et recristallisation dans 35 mL d'acétate d'éthyle à l'hémiester **2**.

N° CAS : [24195-07-1]

Rendement : 72%.

Aspect : solide blanc.

Point de fusion : 122 - 123°C.

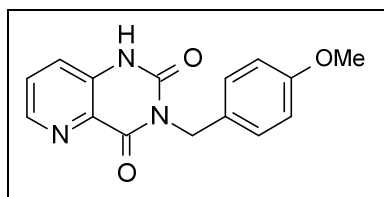
IR (ATR-Diamond ν cm⁻¹) : 3539 (OH), 1732 (C=O ester), 1701 (C=O acide), 1284 (C-O acide), 1085 (C-O ester).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.85 (s, 3H, OCH₃), 7.68 (dd, 1H, $J = 4.8, 8.0$ Hz, H₅), 8.30 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.0$ Hz, H₄), 8.78 (dd, 1H, $J = 1.6, 4.8$ Hz, H₆), 13.76 (s, 1H, COOH).

RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ : 52.7 (CH₃), 125.4 (CH), 125.8 (Cq), 138.2 (CH), 151.6 (Cq), 152.1 (CH), 166.2 (Cq), 167.1 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₈H₇NO₄, calculée m/z 181.0375 [M+H]⁺, trouvée m/z 181.0377 [M+H]⁺.

¹¹¹ Blanco, M. M.; Perillo, I. A.; Schapira, C. B. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 36, 979.

3-(4-Méthoxybenzyl)-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione 3

MM = 283.29 g/mol

C₁₅H₁₃N₃O₃**Mode opératoire :**

Sous atmosphère d'argon, 10.0 g (55.2 mmol, 1.0 équiv) de l'hémiester **2** sont dissous dans 200 mL de THF anhydre, puis 10.1 mL (71.82 mmol, 1.3 équiv) de triéthylamine sont ajoutés. Après 5 minutes d'agitation à -10°C, 7.92 mL (82.86 mmol, 1.5 équiv) de chloroformiate d'éthyle sont additionnés gouttes à gouttes. Le mélange est agité à cette température pendant 1h30. Ensuite une solution aqueuse de NaN₃ 6.1 g (93.92 mmol, 1.7 équiv) dans 17 mL de H₂O est ajoutée, l'agitation est maintenue pendant 1h30 à -10°C. Le mélange résultant est filtré, évaporé à température ambiante puis la phase aqueuse extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous pression réduite pour donner l'azoture d'acyle correspondant. Ce dernier est transformé par réarrangement de Curtius au reflux de 60 mL de toluène anhydre pendant 2h en isocyanate correspondant. Ensuite 6.34 mL (55.24 mmol, 1.0 équiv) de 4-méthoxybenzylamine et 60 mL de pyridine sont ajoutés, le mélange est maintenu au reflux pendant 24h. Après évaporation du solvant et lavage à l'éthanol (10 mL), le précipité final est isolé par filtration.

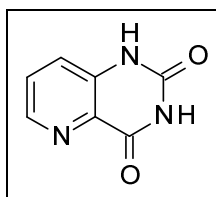
Rendement : 71%.**Aspect :** solide blanc.**Point de fusion :** 328 - 330°C.**IR** (ATR-Diamond ν cm⁻¹) : 3434 (NH), 1724 (C=O), 1672 (C=O), 1023 (C-O).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.70 (s, 3H, OCH₃), 5.02 (s, 2H, CH₂), 6.86 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H_{ph}), 7.30 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H_{ph}), 7.57 - 7.67 (m, 2H, H₇ et H₈), 8.49 (dd, 1H, J = 1.6, 4.1 Hz, H₆), 11.57 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ : 42.7 (CH₂), 54.7 (CH₃), 113.4 (2CH), 123.4 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (Cq), 129.0 (2CH), 130.5 (Cq), 136.5 (Cq), 144.8 (CH), 149.4 (Cq), 158.1 (Cq), 160.2 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₅H₁₃N₃O₃, calculée m/z 283.0956 [M+H]⁺, trouvée m/z 283.0967 [M+H]⁺.

1*H*,3*H*-Pyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-dione 4



MM = 163.14 g/mol
C₇H₅N₃O₂

Mode opératoire :

A 230 mL d'anisole, on ajoute 8.19 g (28.9 mmol, 1.0 équiv) de 3-(4-méthoxybenzyl)-1*H*-pyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-dione **3** ainsi que 38.55 g (288.99 mmol, 10.0 équiv) de chlorure d'aluminium. Après 2h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée. L'agitation est maintenue jusqu'au retour à température ambiante, le précipité ainsi obtenu est récupéré par filtration, suivi d'un lavage à l'eau et à l'acétone.

Rendement : 100%.

Aspect : solide blanc.

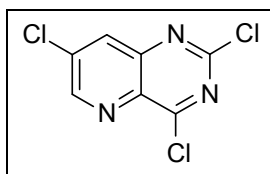
Point de fusion : >300°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3452 (NH), 1722 (C=O), 1696 (C=O).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.54 - 7.61 (m, 2H, **H**₇ et **H**₈), 8.45 (s, 1H, **H**₆), 11.20 (s, 1H, **CNHCO**), 11.47 (s, 1H, **CONHCO**).

RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 123.7 (CH), 128.7 (CH), 131.4 (Cq), 138.1 (Cq), 144.6 (CH), 149.7 (Cq), 161.2 (Cq).

MS (Ionspray) m/z : 164.0 [M+H]⁺.

2,4,7-Trichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine 5

MM = 234.47 g/mol
C₇H₂Cl₃N₃

Mode opératoire :

Dans un vial de 20 mL, 1.36 g (8.33 mmol, 1.0 équiv) de 1*H*,3*H*-pyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-dione **4** sont mis en suspension dans 15 mL d'oxychlorure de phosphore et 10.41 g (50.02 mmol, 6.0 équiv) de PCl₅. L'ensemble est chauffé sous irradiation micro-ondes à 160°C. Après 2h de réaction, l'excès de POCl₃ est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est amené à 0°C au moyen d'un bain de glace puis solubilisé dans le dichlorométhane. Le mélange est versé dans un mélange eau/glace sans aucune basification. Après retour à température ambiante, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Ensuite la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur gel de silice flash (éluant : EP/DCM, 6/4).

Rendement : 62%.

Aspect : solide blanc.

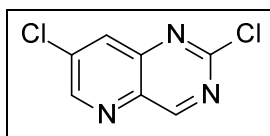
Point de fusion : 165 - 166°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 705 (C-Cl).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.31 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, **H₈**), 9.03 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, **H₆**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 134.2 (CH), 135.1 (Cq), 138.5 (Cq), 148.8 (Cq), 152.7 (CH), 157.0 (Cq), 166.0 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₇H₂³⁵Cl₃N₃, calculée *m/z* 232.9314 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 232.9323 [M+H]⁺.

2,7-Dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine 6

MM = 200.03 g/mol
C₇H₃Cl₂N₃

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, 0.5 g (2.13 mmol, 1.0 équiv) de 2,4,7-trichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **5** sont dissous dans 30 mL de toluène anhydre puis 683.0 mg (2.34 mmol, 1.1 équiv) d'hydruure de tributylétain sont ajoutés gouttes à gouttes. Ensuite 124.0 mg (0.106 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0) sont additionnés. Le mélange réactionnel est porté à 100°C pendant 10 minutes. Le toluène est ensuite évaporé et le résidu obtenu est solubilisé dans le dichlorométhane puis hydrolysé avec une solution saturée de fluorure de potassium. L'ensemble est agité vigoureusement pendant 30 minutes puis filtré sur célite en rinçant au dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur gel de silice flash (éluant : EP/AcOEt, 95/05).

Rendement : 90%.

Aspect : solide jaune.

Point de fusion : 177 - 178°C.

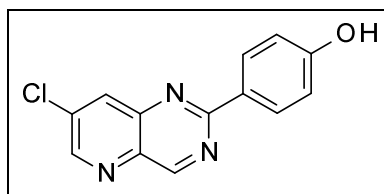
IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 732 (C-Cl).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.68 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, **H₈**), 9.17 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, **H₆**), 9.68 (s, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 133.7 (CH), 136.5 (Cq), 137.1 (Cq), 148.0 (Cq), 152.7 (CH), 157.5 (Cq), 164.9 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₇H₃³⁵Cl₂N₃, calculée *m/z* 198.9704 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 198.9715 [M+H]⁺.

7-Chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 7



MM = 257.68 g/mol
C₁₃H₈ClN₃O

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 250 mL, 670.0 mg (3.35 mmol, 1.0 équiv) de 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **6** sont dissous dans 40 mL de toluène anhydre et 20 mL d'éthanol pour analyse. A ce mélange sont ajoutés 509.0 mg (3.68 mmol, 1.1 équiv) d'acide 4-hydroxyphénylboronique, 711.0 mg (6.69 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de sodium et 233.0 mg (0.201 mmol, 0.06 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le tout est chauffé à 100°C pendant 6h. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le résidu ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 99/01).

Rendement : 73%.

Aspect : solide jaune.

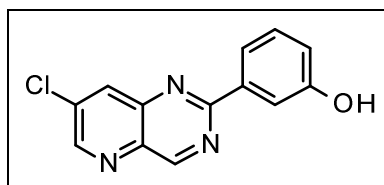
Point de fusion : 231 - 232°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3358 (OH), 1220 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6.93 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, **H_{ph}**), 8.38 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, **H_{ph}**), 8.53 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, **H₈**), 8.99 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, **H₆**), 9.63 (s, 1H, **H₄**), 10.15 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 115.6 (2CH), 127.3 (Cq), 130.4 (2CH), 134.0 (CH), 135.2 (Cq), 136.6 (Cq), 146.4 (Cq), 150.5 (CH), 160.7 (Cq), 161.2 (Cq), 161.4 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₁₃H₈³⁵ClN₃O, calculée *m/z* 258.0434 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 258.0439 [M+H]⁺.

7-Chloro-2-(3-hydroxyphényl)pyrido[3,2-d]pyrimidine 8

MM = 257.68 g/mol
C₁₃H₈ClN₃O

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 250 mL, 670.0 mg (3.35 mmol, 1.0 équiv) de 2,7-dichloropyrido[3,2-d]pyrimidine **6** sont dissous dans 40 mL de toluène anhydre et 20 mL d'éthanol pour analyse. A ce mélange sont ajoutés 509.0 mg (3.68 mmol, 1.05 équiv) d'acide 3-hydroxyphénylboronique, 711.0 mg (6.69 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de sodium et 233.0 mg (0.201 mmol, 0.06 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le tout est chauffé à 100°C pendant 6h. Ensuite les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 99/01).

Rendement : 70%.

Aspect : solide jaune.

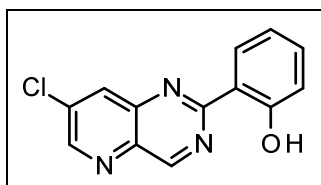
Point de fusion : 252 - 253°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3217 (OH), 1261 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.95 - 6.97 (m, 1H, **H_{ph}**), 7.33 - 7.37 (m, 1H, **H_{ph}**), 7.94 - 7.96 (m, 2H, **H_{ph}**), 8.58 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H₈**), 9.04 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H₆**), 9.69 (s, 1H, **H₄**), 9.72 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 115.1 (CH), 118.6 (CH), 119.4 (CH), 129.8 (CH), 134.4 (CH), 135.4 (Cq), 137.0 (Cq), 137.7 (Cq), 146.3 (Cq), 151.4 (CH), 157.8 (Cq), 161.1 (Cq), 161.6 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₁₃H₈³⁵ClN₃O, calculée *m/z* 258.0434 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 258.0447 [M+H]⁺.

7-Chloro-2-(2-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 9

MM = 257.68 g/mol
C₁₃H₈ClN₃O

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 250 mL, 670.0 mg (3.35 mmol, 1.0 équiv) de 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **6** sont dissous dans 40 mL de toluène anhydre et 20 mL d'éthanol pour analyse. A ce mélange sont ajoutés 509.0 mg (3.68 mmol, 1.05 équiv) d'acide 2-hydroxyphénylboronique, 711.0 mg (6.69 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de sodium et 233.0 mg (0.201 mmol, 0.06 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le tout est chauffé à 100°C pendant 6h. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le résidu ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 99/01).

Rendement : 66%.

Aspect : solide jaune.

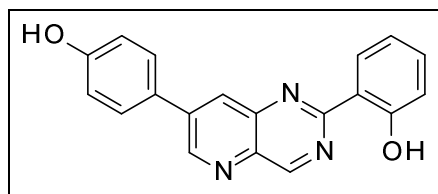
Point de fusion : 211 - 212°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3243 (OH), 1246 (C-O).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 6.99 - 7.09 (m, 2H, **H_{ph}**), 7.45 (td, 1H, *J* = 1.5, 8.4 Hz, **H_{ph}**), 8.30 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, **H₈**), 8.64 (dd, 1H, *J* = 1.5, 8.4 Hz, **H_{ph}**), 8.92 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, **H₆**), 9.66 (s, 1H, **H₄**), 12.98 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 118.3 (CH), 118.6 (Cq), 119.6 (CH), 130.4 (CH), 133.3 (CH), 134.4 (CH), 136.7 (Cq), 137.2 (Cq), 145.2 (Cq), 151.6 (CH), 161.1 (Cq), 161.5 (CH), 163.3 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₃H₈³⁵ClN₃O, calculée *m/z* 258.0434 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 258.0427 [M+H]⁺.

2-(2-Hydroxyphényl)-7-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 10

MM = 315.33 g/mol

C₁₉H₁₃N₃O₂**Mode opératoire :**

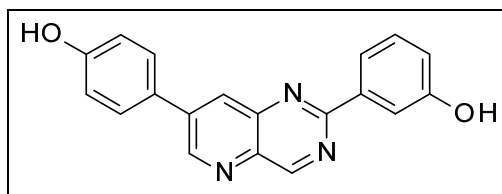
Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 76.0 mg (0.29 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(2-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **9** dans 1.8 mL de toluène anhydre et 0.9 mL d'éthanol pour analyse, avec 49.0 mg (0.35 mmol, 1.2 équiv) d'acide 3-hydroxyphénylboronique, 82.0 mg (0.58 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 18.0 mg (0.014 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 95/05).

Rendement : 65%.**Aspect :** solide jaune.**Point de fusion :** > 268°C.**IR** (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3262 (OH), 1227 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.94 - 6.99 (m, 4H, **H_{ph}**), 7.41 (td, 1H, *J* = 1.7, 8.0 Hz, **H_{ph}**), 7.85 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 8.49 (dd, 1H, *J* = 1.7, 8.0, **H_{ph}**), 8.60 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H₈**), 9.37 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H₆**), 9.66 (s, 1H, **H₄**), 10.01 (s, 1H, **OH**), 13.32 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 116.2 (2CH), 117.7 (CH), 118.4 (Cq), 119.0 (CH), 125.7 (Cq), 128.7 (CH), 129.3 (2CH), 129.4 (CH), 133.5 (CH), 136.4 (Cq), 140.9 (Cq), 144.7 (Cq), 151.4 (CH), 159.2 (Cq), 160.2 (Cq), 161.2 (CH), 161.3 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₉H₁₃N₃O₂, calculée *m/z* 316.1086 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 316.1103 [M+H]⁺.

2-(3-Hydroxyphényl)-7-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 11

MM = 315.33 g/mol

C₁₉H₁₃N₃O₂**Mode opératoire :**

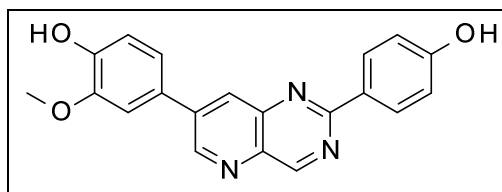
Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 76.0 mg (0.29 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(3-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **8** dans 1.8 mL de toluène anhydre et 0.9 mL d'éthanol pour analyse, avec 49.0 mg (0.35 mmol, 1.2 équiv) d'acide 3-hydroxyphénylboronique, 82.0 mg (0.58 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 18.0 mg (0.014 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 95/05).

Rendement : 67%.**Aspect :** solide jaune claire.**Point de fusion :** > 268°C.**IR** (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3344 (OH), 1236 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.96 (d, 3H, *J* = 8.5 Hz, **H_{ph}**), 7.37 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, **H_{ph}**), 7.87 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, **H_{ph}**), 8.01 (m, 2H, **H_{ph}**), 8.50 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, **H₈**), 9.39 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, **H₆**), 9.66 (s, 1H, **H₄**), 9.83 (sl, 2H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 115.0 (CH), 116.3 (2CH), 118.2 (CH), 119.2 (CH), 126.1 (Cq), 129.2 (2CH), 129.8 (CH), 130.0 (CH), 137.2 (Cq), 138.3 (Cq), 140.5 (Cq), 146.6 (Cq), 151.4 (CH), 157.8 (Cq), 159.0 (Cq), 160.6 (Cq), 161.1 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₁₉H₁₃N₃O₂, calculée *m/z* 316.1086 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 316.1101 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 12

MM = 345.35 g/mol
 $C_{20}H_{15}N_3O_3$

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 101.0 mg (0.39 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 2 mL de toluène anhydre et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 136.0 mg (0.58 mmol, 1.5 équiv) de 4-hydroxy-3-méthoxyphényltrifluoroborate de potassium **28**, 109.0 mg (0.7 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 23.0 mg (0.019 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM/MeOH, 98/02), suivi d'un lavage avec le minimum de méthanol.

Rendement : 55%.

Aspect : solide jaune.

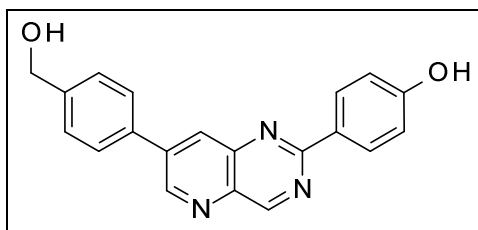
Point de fusion : 220 - 222°C.

IR (ATR-Diamond ν cm^{-1}) : 3300 (OH), 1161 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.94 (s, 3H, CH_3), 6.93 - 6.97 (m, 3H, H_{ph}), 7.45 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz, H_{ph}), 7.56 (s, 1H, H_{ph}), 8.42 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{ph}), 8.53 (s, 1H, H_8), 9.37 (s, 1H, H_6), 9.59 (s, 1H, H_4), 9.82 (sl, 2H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 55.8 (CH_3), 111.5 (CH), 115.6 (2CH), 116.1 (CH), 120.7 (CH), 126.6 (Cq), 127.9 (Cq), 130.1 (CH), 130.2 (2CH), 136.9 (Cq), 140.5 (Cq), 146.7 (Cq), 148.2 (Cq), 148.4 (Cq), 150.8 (CH), 160.4 (Cq), 160.7 (Cq), 160.9 (CH).

HRMS (ESI-MS) : $C_{20}H_{15}N_3O_3$, calculée m/z 346.11862 $[M+H]^+$, trouvée m/z 346.11902 $[M+H]^+$.

7-(4-Hydroxyméthylphényl)-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 13

MM = 329.36 g/mol
 $C_{20}H_{15}N_3O_2$

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 93.0 mg (0.36 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 1.8 mL de toluène anhydre et 0.9 mL d'éthanol, avec 66.0 mg (0.43 mmol, 1.2 équiv) d'acide 4-hydroxyméthylphénylboronique, 100.0 mg (0.86 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 21.0 mg (0.021 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/1, éluant : DCM/MeOH, 95/5).

Rendement : 75%.

Aspect : solide brun.

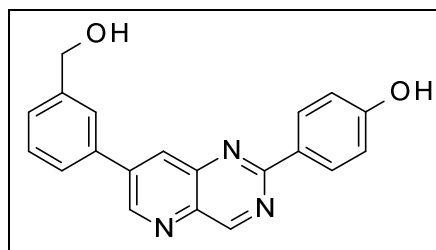
Point de fusion : 262-263°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3365 (OH), 1222 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 4.59 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, CH₂), 5.33 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz, OH), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ph}), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H_{ph}), 7.95 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H_{ph}), 8.43 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ph}), 8.56 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₈), 9.37 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₆), 9.64 (s, 1H, H₄), 10.11 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 62.4 (CH₂), 115.6 (2CH), 127.2 (2CH), 127.5 (2CH), 127.8 (Cq), 130.3 (2CH), 131.4 (CH), 134.0 (Cq), 137.4 (Cq), 140.3 (Cq), 144.0 (Cq), 146.5 (Cq), 150.7 (CH), 160.5 (Cq), 160.8 (Cq), 161.2 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₂₀H₁₅N₃O₂, calculée m/z 330.1243 [M+H]⁺, trouvée m/z 330.1251 [M+H]⁺.

7-(3-Hydroxyméthylphényl)-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 14

MM = 329.36 g/mol
 $C_{20}H_{15}N_3O_2$

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 166.0 mg (0.64 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 1.8 mL de toluène anhydre et 0.9 mL d'éthanol, avec 118.0 mg (0.77 mmol, 1.2 équiv) d'acide 3-(hydroxyméthyl)phénylboronique, 179.0 mg (1.28 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 38.0 mg (0.032 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 88%.

Aspect : solide jaunâtre.

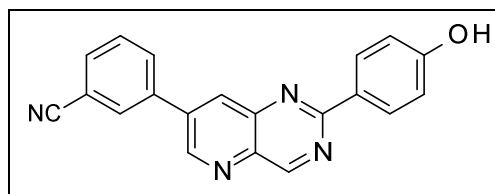
Point de fusion : 232-233°C.

IR (ATR-Diamond $v\text{ cm}^{-1}$) : 3393 (OH), 1226 (C-O).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.64 (s, 2H, CH_2), 5.33 (sl, 1H, OH), 6.94 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{ph}), 7.48 - 7.57 (m, 2H, H_{ph}), 7.85 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_{ph}), 7.92 (s, 1H, H_{ph}), 8.43 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{ph}), 8.56 (s, 1H, H_8), 9.36 (s, 1H, H_6), 9.65 (s, 1H, H_4), 10.12 (sl, 1H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 62.7 (CH_2), 115.6 (2CH), 125.7 (CH), 126.0 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (Cq), 129.1 (CH), 130.3 (2CH), 131.7 (CH), 135.4 (Cq), 137.4 (Cq), 140.5 (Cq), 1443.8 (Cq), 146.5 (Cq), 150.7 (CH), 160.6 (Cq), 160.8 (Cq), 161.2 (CH).

HRMS (ESI-MS) : $C_{20}H_{15}N_3O_2$, calculée m/z 330.12370 $[\text{M}+\text{H}]^+$, trouvée m/z 330.12367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7-(3-Cyanophényl)-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 15

MM = 324.34 g/mol
C₂₀H₁₂N₄O

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, sont mis en réaction, dans un vial de 5 mL, 85.0 mg (0.32 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 2 mL de toluène anhydre et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 55.0 mg (0.37 mmol, 1.2 équiv) d'acide 3-cyanophénylboronique, 92.0 mg (0.66 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 20.0 mg (0.017 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par recristallisation dans le méthanol.

Rendement : 77%.

Aspect : solide vert.

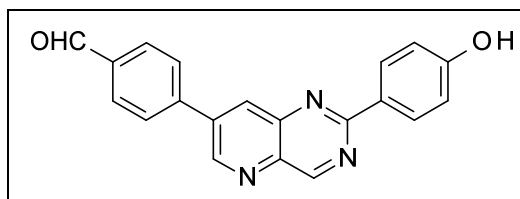
Point de fusion : >268°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 2230 (C≡N).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.92 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 7.76 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, **H_{ph}**), 7.95 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, **H_{ph}**), 8.31 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, **H_{ph}**), 8.39 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 8.51 (s, 1H, **H_{ph}**), 8.69 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, **H₈**), 9.41 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, **H₆**), 9.65 (s, 1H, **H₄**), 10.13 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 112.3 (Cq), 115.6 (2CH), 118.4 (Cq), 127.4 (Cq), 130.2 (2CH), 130.3 (CH), 131.4 (CH), 132.5 (CH), 132.6 (CH), 132.7 (CH), 136.8 (Cq), 137.7 (Cq), 138.2 (Cq), 146.1 (Cq), 150.4 (CH), 160.8 (Cq), 160.8 (Cq), 161.3 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₂₀H₁₂N₄O, calculée *m/z* 325.10839 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 325.10830 [M+H]⁺.

7-(4-Formylphényl)-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 16

MM = 327.35 g/mol
C₂₀H₁₃N₃O₂

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 79.0 mg (0.30 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 1.8 mL de toluène anhydre et 0.9 mL d'éthanol pour analyse, avec 56.0 mg (0.36 mmol, 1.2 équiv) d'acide 4-formylphénylboronique, 85.0 mg (0.61 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 18.0 mg (0.015 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 97/03).

Rendement : 66%

Aspect : solide jaunâtre.

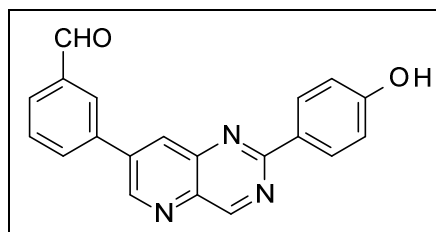
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 1692 (C=O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.93 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 8.07 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, **H_{ph}**), 8.22 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, **H_{ph}**), 8.42 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 8.69 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, **H₈**), 9.41 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, **H₆**), 9.67 (s, 1H, **H₄**), 10.11 (s, 2H, **OH** et **CHO**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 115.6 (2CH), 127.7 (Cq), 128.6 (2CH), 130.2 (2CH), 130.3 (2CH), 133.0 (CH), 136.2 (Cq), 137.8 (Cq), 139.1 (Cq), 141.2 (Cq), 146.2 (Cq), 150.6 (CH), 160.6 (Cq), 160.9 (Cq), 161.4 (CH), 192.8 (CHO).

HRMS (ESI-MS) : C₂₀H₁₃N₃O₂, calculée *m/z* 328.1086 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 328.1078 [M+H]⁺.

7-(3-Formylphényl)-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 17

MM = 327.35 g/mol
C₂₀H₁₃N₃O₂

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 140.0 mg (0.54 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 2.2 mL de toluène anhydre et 1.1 mL d'éthanol pour analyse, avec 98.0 mg (0.65 mmol, 1.2 équiv) d'acide 3-formylphénylboronique, 151.0 mg (1.08 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 32.0 mg (0.027 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 99.5/0.5).

Rendement : 80%

Aspect : solide jaune.

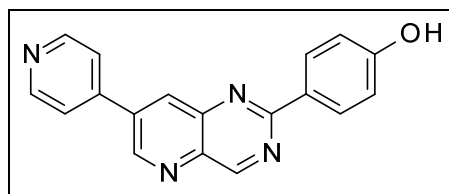
Point de fusion : 266-267°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 1693 (C=O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.94 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 7.82 (dd, 1H, *J* = 7.6, 7.7 Hz, **H_{ph}**), 8.04 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, **H_{ph}**), 8.36 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, **H_{ph}**), 8.44 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 8.56 (s, 1H, **H_{ph}**), 8.72 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, **H₈**), 9.45 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, **H₆**), 9.69 (s, 1H, **H₄**), 10.11 (s, 1H, **OH**), 10.16 (s, 1H, **CHO**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 115.6 (2CH), 127.7 (Cq), 129.2 (CH), 129.7 (CH), 130.2 (CH), 130.3 (2CH), 132.5 (CH), 133.6 (CH), 136.6 (Cq), 137.0 (Cq), 137.7 (Cq), 139.2 (Cq), 146.3 (Cq), 150.6 (CH), 160.6 (Cq), 160.9 (Cq), 161.4 (CH), 192.9 (CHO).

HRMS (ESI-MS) : C₂₀H₁₃N₃O₂, calculée *m/z* 328.10805 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 328.10825 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(4-pyridinyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 18

MM = 300.32 g/mol
C₁₈H₁₂N₄O

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, sont mis en réaction, dans un vial de 5 mL, 89.0 mg (0.34 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 2 mL de toluène anhydre et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 51.0 mg (0.41 mmol, 1.2 équiv) d'acide 4-pyridine boronique, 96.0 mg (0.69 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 20.0 mg (0.017 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 77%.

Aspect : solide jaune.

Point de fusion : >268°C.

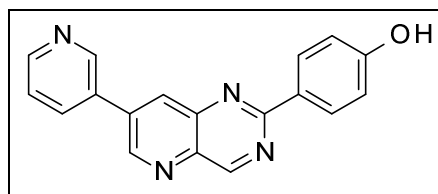
IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3217 (OH), 1274 (C-O).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.94 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, **H_{ph}**), 8.04 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz, **H_p**), 8.42 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, **H_{ph}**), 8.78 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, **H_p** et **H₈**), 9.44 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, **H₆**), 9.70 (s, 1H, **H₄**), 10.15 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 115.6 (2CH), 122.0 (2CH), 127.5 (Cq), 130.3 (2CH), 133.2 (CH), 137.5 (Cq), 138.1 (Cq), 142.8 (Cq), 146.1 (Cq), 150.2 (CH), 150.4 (2CH), 160.6 (Cq), 160.9 (Cq), 161.5 (CH).

MS (Ionspray) m/z : 301.5 ((M+H)).

HRMS (ESI-MS) : C₁₈H₁₂N₄O, calculée m/z 301.1089 [M+H]⁺, trouvée m/z 301.1075 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(3-pyridinyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 19

MM = 300.32 g/mol
C₁₈H₁₂N₄O

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, sont mis en réaction, dans un vial de 5 mL, 89.0 mg (0.34 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 2 mL de toluène anhydre et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 51.0 mg (0.41 mmol, 1.2 équiv) d'acide 3-pyridine boronique, 96.0 mg (0.69 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 20.0 mg (0.017 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 88%.

Aspect : solide jaunâtre.

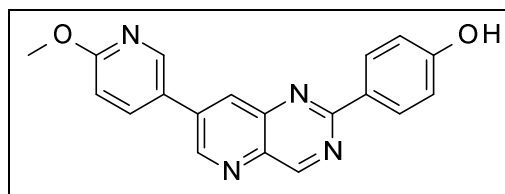
Point de fusion : >268°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3215 (OH), 1268 (C-O).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.92 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 7.57 (dd, 1H, *J* = 4.7, 7.9 Hz, **H_p**), 8.40 - 8.44 (m, 3H, **H_{ph}** et **H_p**), 8.69 - 8.73 (m, 2H, **H_p** et **H₈**), 9.19 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H_p**), 9.39 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, **H₆**), 9.66 (s, 1H, **H₄**), 10.11 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 115.5 (2CH), 124.0 (CH), 127.6 (Cq), 130.2 (2CH), 131.4 (Cq), 132.5 (CH), 135.2 (CH), 137.5 (Cq), 137.6 (Cq), 146.1 (Cq), 148.4 (CH), 150.0 (CH), 150.4 (CH), 160.5 (Cq), 160.8 (Cq), 161.3 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₁₈H₁₂N₄O, calculée *m/z* 301.1089 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 301.1075 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(3-(6-méthoxy)pyridinyl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 20

MM = 330.35 g/mol

C₁₉H₁₄N₄O₂**Mode opératoire :**

Sous atmosphère d'argon, sont mis en réaction, dans un vial de 5 mL, 88.0 mg (0.34 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 2 mL de toluène anhydre et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 79.0 mg (0.41 mmol, 1.2 équiv) d'acide 2-méthoxy-5-pyridine boronique, 95.0 mg (0.68 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 20.0 mg (0.017 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

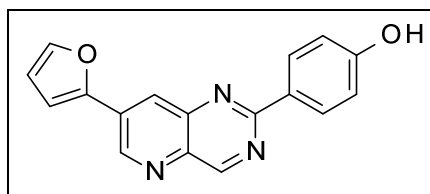
Rendement : 82%.**Aspect** : solide vert pistache.**Point de fusion** : 246 - 248°C.**IR** (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3420 (OH), 1273 (C-O).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.93 (s, 3H, CH₃), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{ph}), 6.98 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H_P), 8.33 (dd, 1H, *J* = 2.5, 8.7 Hz, H_P), 8.40 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{ph}), 8.59 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H₈), 8.81 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_P), 9.36 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H₆), 9.62 (s, 1H, H₄), 10.10 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 53.4 (CH₃), 110.9 (CH), 115.5 (2CH), 125.0 (Cq), 127.7 (Cq), 130.2 (2CH), 131.0 (CH), 137.2 (Cq), 137.5 (Cq), 138.3 (CH), 146.2 (CH), 146.3 (Cq), 150.3 (CH), 160.4 (Cq), 160.7 (Cq), 161.1 (CH), 164.0 (Cq).

MS (Ionspray) *m/z* : 331.5 ((M+H)).

HRMS (ESI-MS) : C₁₉H₁₄N₄O₂, calculée *m/z* 331.1195 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 331.1184 [M+H]⁺.

7-(2-Furyl)-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 21

MM = 289.30 g/mol

C₁₇H₁₁N₃O₂**Mode opératoire :**

Sous atmosphère d'argon, sont mis en réaction, dans un vial de 5 mL, 100.0 mg (0.38 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 2 mL de toluène anhydre et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 52.0 mg (0.46 mmol, 1.2 équiv) d'acide 2-furane boronique, 108.0 mg (0.77 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 23.0 mg (0.019 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

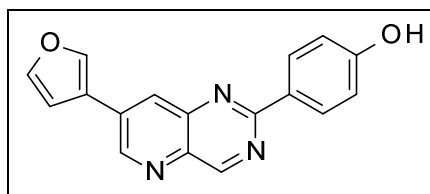
Rendement : 70%.**Aspect** : solide marron.**Point de fusion** : 261 - 263°C.**IR** (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3300 (OH), 1276 (C-O).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.78 (dd, 1H, *J* = 1.4, 3.4 Hz, **H_f**), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 7.57 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, **H_f**), 8.01 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, **H_f**), 8.41 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 8.46 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H₈**), 9.41 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H₆**), 9.58 (s, 1H, **H₄**), 10.10 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 111.2 (CH), 112.8 (CH), 115.6 (2CH), 126.7 (CH), 127.7 (Cq), 130.3 (2CH), 130.4 (Cq), 137.1 (Cq), 145.6 (CH), 146.4 (Cq), 147.8 (CH), 149.4 (Cq), 160.5 (Cq), 160.8 (CH), 161.0 (Cq).

MS (Ionspray) m/z : 290.5 ((M+H)).

HRMS (ESI-MS) : C₁₇H₁₁N₃O₂, calculée m/z 290.0930 [M+H]⁺, trouvée m/z 290.0928 [M+H]⁺.

7-(3-Furyl)-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 22

MM = 289.30 g/mol

C₁₇H₁₁N₃O₂**Mode opératoire :**

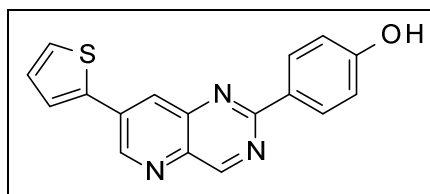
Sous atmosphère d'argon, sont mis en réaction, dans un vial de 5 mL, 82.0 mg (0.31 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 2 mL de toluène anhydre et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 39.0 mg (0.35 mmol, 1.1 équiv) d'acide 3-furane boronique, 88.0 mg (0.63 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 23.0 mg (0.019 mmol, 0.06 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM/MeOH, 95/05).

Rendement : 70%.**Aspect** : solide jaunâtre.**Point de fusion** : >268°C.**IR** (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3331 (OH), 1273 (C-O).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.92 (d, 2H, *J* = 8.7, **H_{ph}**), 7.37 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, **H_f**), 7.89 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, **H_f**), 8.39 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 8.56 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, **H₈**), 8.68 (s, 1H, **H_f**), 9.36 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, **H₆**), 9.58 (s, 1H, **H₄**), 10.09 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 108.6 (CH), 115.5 (2CH), 122.2 (Cq), 127.8 (Cq), 129.3 (CH), 130.1 (2CH), 133.1 (Cq), 137.0 (Cq), 142.3 (CH), 145.0 (CH), 146.7 (Cq), 150.0 (CH), 160.4 (Cq), 160.7 (Cq), 160.8 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₁₇H₁₁N₃O₂, calculée *m/z* 290.0930 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 290.0919 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(2-thiényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 23

MM = 305.36 g/mol
C₁₇H₁₁N₃OS

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, sont mis en réaction, dans un vial de 5 mL, 79.0 mg (0.30 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 2 mL de toluène anhydre et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 48.0 mg (0.37 mmol, 1.2 équiv) d'acide 2-thiophène boronique, 85.0 mg (0.61 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 22.0 mg (0.019 mmol, 0.06 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 99/01).

Rendement : 63%.

Aspect : solide jaunâtre.

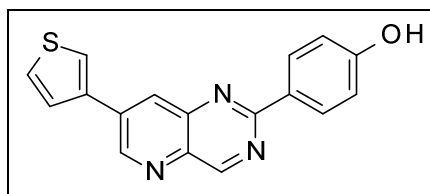
Point de fusion : 240 - 242°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 693 (C-S).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.95 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 7.31 (dd, 1H, *J* = 4.0 Hz, 4.7 Hz, **H_{th}**), 7.87 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz, **H_{th}**), 8.08 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, **H_{th}**), 8.44 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 8.52 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, **H₈**), 9.42 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, **H₆**), 9.63 (s, 1H, **H₄**), 10.12 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 111.2 (CH), 112.8 (CH), 115.6 (2CH), 126.7 (CH), 127.7 (Cq), 130.3 (2CH), 130.4 (Cq), 137.1 (Cq), 145.6 (CH), 146.4 (Cq), 147.8 (CH), 149.4 (Cq), 160.5 (Cq), 160.8 (CH), 161.0 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₇H₁₁N₃OS, calculée *m/z* 306.0991 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 306.0982 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(3-thiényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 24

MM = 305.36 g/mol
C₁₇H₁₁N₃OS

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, sont mis en réaction, dans un vial de 5 mL, 79.0 mg (0.25 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 2 mL de toluène anhydre et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 48.0 mg (0.37 mmol, 1.2 équiv) d'acide 3-thiophène boronique, 85.0 mg (0.61 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 22.0 mg (0.019 mmol, 0.06 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 65%.

Aspect : solide jaunâtre.

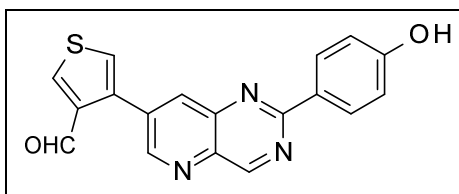
Point de fusion : 248 - 250°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 720 (C-S).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.92 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 7.78 (dd, 1H, *J* = 2.8, 5.0 Hz, **H_{th}**), 7.95 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, **H_{th}**), 8.41 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 8.49 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H₈**), 8.65 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H₆**), 9.48 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, **H_{th}**), 9.60 (s, 1H, **H₄**), 10.10 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 116.1 (2CH), 125.9 (CH), 127.0 (CH), 128.3 (Cq), 128.6 (CH), 130.6 (CH), 130.7 (2CH), 135.8 (Cq), 137.5 (Cq), 137.7 (Cq), 147.2 (Cq), 151.0 (CH), 160.9 (Cq), 161.3 (Cq), 161.5 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₁₇H₁₁N₃OS, calculée *m/z* 306.0991 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 306.0989 [M+H]⁺.

7-[3-(4-Formyl)thiényl]-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 25

MM = 333.37 g/mol
 $C_{18}H_{11}N_3O_2S$

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 97.0 mg (0.37 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 1.8 mL de toluène anhydre et 0.9 mL d'éthanol pour analyse, avec 71.0 mg (0.45 mmol, 1.2 équiv) d'acide 3-formyl-4-thiophène boronique, 105.0 mg (0.75 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 22.0 mg (0.018 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 68 %

Aspect : solide brun foncé.

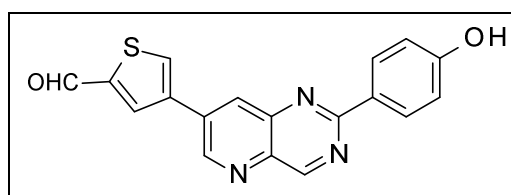
Point de fusion : 240 - 242°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 1701 (C=O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.93 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, **H_{ph}**), 8.09 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, **H_{th}**), 8.40 - 8.43 (m, 3H, **H_{ph}** et **H_{th}**), 8.82 (s, 1H, *J* = 2.0 Hz, **H_g**), 9.06 (s, 1H, *J* = 2.0 Hz, **H₆**), 9.65 (s, 1H, **H₄**), 9.98 (s, 1H, **CHO**), 10.09 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 115.6 (2CH), 127.7 (Cq), 130.2 (CH), 130.3 (2CH), 134.0 (CH), 135.8 (Cq), 136.2 (Cq), 137.3 (Cq), 139.0 (Cq), 142.4 (CH), 146.0 (Cq), 152.3 (CH), 160.5 (Cq), 160.7 (Cq), 161.2 (CH), 186.0 (CHO).

HRMS (ESI-MS) : C₁₈H₁₁N₃O₂S, calculée m/z 334.0650 [M+H]⁺, trouvée m/z 334.0666 [M+H]⁺.

7-[3-(5-Formyl)thiényl]-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 26

MM = 333.37 g/mol
 $C_{18}H_{11}N_3O_2S$

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 91.0 mg (0.35 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 1.8 mL de toluène anhydre et 0.9 mL d'éthanol pour analyse, avec 67.0 mg (0.42 mmol, 1.2 équiv) d'acide 5-formyl-3-thiophène boronique **L130**, 98.0 mg (0.70 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 21.0 mg (0.017 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 74 %

Aspect : solide brun.

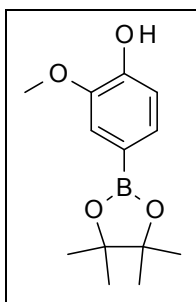
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond $v\text{ cm}^{-1}$) : 1696 (C=O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.93 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, **H_{ph}**), 8.41 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, **H_{ph}**), 8.75 (s, 1H, **H_{th}**), 8.86 (s, 1H, **H₈**), 9.00 (s, 1H, **H₆**), 9.49 (s, 1H, **H_{th}**), 9.63 (s, 1H, **H₄**), 10.02 (s, 1H, **OH**), 10.10 (s, 1H, **CHO**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 115.6 (2CH), 127.7 (Cq), 130.2 (2CH), 130.9 (CH), 134.1 (Cq), 134.2 (CH), 136.4 (CH), 137.4 (Cq), 138.2 (Cq), 144.5 (Cq), 146.4 (Cq), 150.8 (CH), 160.6 (Cq), 160.9 (Cq), 161.1 (CH), 184.1 (CHO).

HRMS (ESI-MS) : $C_{18}H_{11}N_3O_2S$, calculée m/z 334.0650 $[M+H]^+$, trouvée m/z 334.0640 $[M+H]^+$.

2-Méthoxy-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénol 27

MM = 250.10 g/mol
C₁₃H₁₉BO₄

Mode opératoire :

Dans un ballon de 10 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 284.0 mg (1.40 mmol, 1.0 équiv) de 4-bromo-2-méthoxyphénol **L129** dans 5 mL de 1,4-dioxane, avec 390.0 mg (1.54 mmol, 1.1 équiv) de bis-pinacolato-diboron, 413.0 mg (4.2 mmol, 3.0 équiv) d'acétate de potassium et 138.0 mg (0.168 mmol, 0.12 équiv) de Pd(dppf)Cl₂. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 4h. Après retour à température ambiante, la solution est filtrée puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le composé final est ensuite obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM).

N° CAS : [269410-22-2].

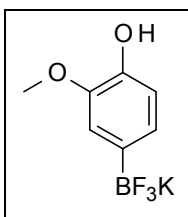
Rendement : 46%

Aspect : solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.31 (s, 12H, **CH₃**), 3.89 (s, 3H, **OCH₃**), 5.87 (s, 1H, **OH**), 6.88 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, **H_{ph}**), 7.25 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, **H_{ph}**), 7.33 (dd, 1H, *J* = 1.1, 7.8 Hz, **H_{ph}**).

¹²² Patterson, J. B.; Lonergan, D. G. PCT Int. Appl. WO 2008154484, *Chem. Abstr.* **2008**, 150, 55806.

4-Hydroxy-3-méthoxy-phényltrifluoroborate de potassium 28



MM = 230.04 g/mol
C₇H₇BF₃O₂.K

Mode opératoire :

Dans un ballon de 10 mL, sont dissous 155.0 mg (0.62 mmol, 1.0 équiv) de 2-méthoxy-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénol **27** dans 5 mL de méthanol, puis est ajouté 0.5 mL d'une solution de KHF₂ (4.5 M). Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant une nuit. Le composé final est ensuite récupéré par filtration.

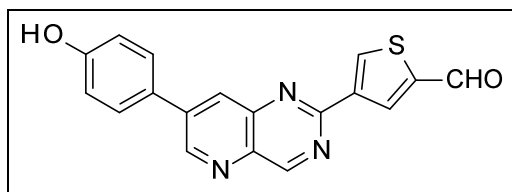
Rendement : 97%

Aspect : solide blanc.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.69 (s, 3H, **CH₃**), 6.50 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, **H_{ph}**), 6.68 (d, 1H, *J* = 7.6, **H_{ph}**), 6.83 (s, 1H, **H_{ph}**), 8.06 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 55.3 (CH₃), 114.1 (CH), 115.3 (CH), 120.9 (Cq), 123.8 (CH), 143.9 (Cq), 146.1 (Cq).

RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ : - 138.1 (BF₃K).

2-(3-(5-Formyl)thiényl)-7-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 29

MM = 333.36 g/mol
C₁₈H₁₁N₃O₂S

Mode opératoire : One-pot

Sous atmosphère d'argon, 200.0 mg (0.99 mmol, 1.0 équiv) de 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **6** sont dissous dans 6 mL de toluène anhydre et 3 mL d'éthanol pour analyse (2/1), puis 155.0 mg (0.99 mmol, 1.0 équiv) d'acide 5-formyl-3-thiophène boronique **L130**, 210.0 mg (1.98 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de sodium et 58.0 mg (0.05 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0) sont additionnés. Après 6h de chauffage à 100°C, le mélange est laissé sous agitation jusqu'à retour à température ambiante, puis 164.0 mg (1.18 mmol, 1.2 équiv) d'acide 4-hydroxyphénylboronique sont ajoutés. Le mélange est purgé à l'argon pendant 5 minutes, le chauffage est ensuite porté à 100°C pendant 1h. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (DCM/Et₃N 99/01, DCM/MeOH 98/02).

Rendement : 24%

Aspect : solide brun.

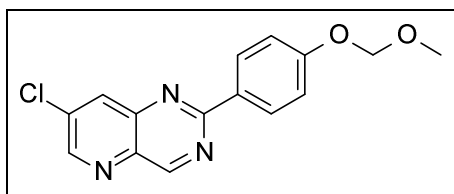
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3389 (OH), 1696 (C=O), 1228 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.95 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 7.86 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 8.49 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, **H₈**), 8.76 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, **H_{th}**), 9.00 (s, 1H, **H_{th}**), 9.40 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, **H₆**), 9.65 (s, 1H, **H₄**), 9.97 (sl, 1H, **OH**), 10.07 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, **CHO**).

RMN ¹³C DEPT (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 116.9 (2CH), 129.6 (2CH), 130.3 (CH), 137.0 (CH), 137.8 (CH), 151.9 (CH), 161.8 (CH), 184.8 (CHO).

HRMS (ESI-MS) : C₁₈H₁₂N₃O₂S, calculée *m/z* 334.06447 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 344.06435 [M+H]⁺.

7-Chloro-2-(4-méthoxyméthoxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 30

MM = 301.73 g/mol

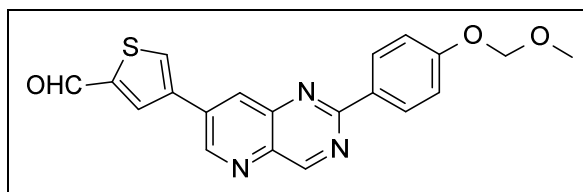
C₁₅H₁₂ClN₃O₂**Mode opératoire :**

Dans un ballon de 50 mL, 469 mg (1.92 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)-pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 20 mL d'acétone, puis sont ajoutés 553.0 mg (3.85 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium puis 220 µL (2.88 mmol, 1.5 équiv) de chlorométhylméthyl éther gouttes à gouttes à 0°C. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 16h. L'acétone est ensuite évaporée sous pression réduite, puis le résidu obtenu est repris avec un minimum d'eau et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (EP/DCM 2/8).

Rendement : 71%**Aspect** : solide blanc.**Point de fusion** : >268°C.**IR** (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 1154 (C-O), 698 (C-Cl).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.42 (s, 3H, **CH**₃), 5.31 (s, 2H, **CH**₂), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, **H**_{ph}), 8.49 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, **H**_{ph}), 8.64 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H**₈), 9.06 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H**₆), 9.72 (s, 1H, **H**₄).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 55.8 (CH₃), 93.7 (CH₂), 116.2 (2CH), 129.9 (Cq), 130.2 (2CH), 134.2 (CH), 135.4 (Cq), 136.8 (Cq), 146.4 (Cq), 151.0 (CH), 159.6 (Cq), 160.8 (Cq), 161.7 (CH).

7-[3-(5-Formyl)thiényl]-2-(4-méthoxyméthoxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 31

MM = 377.42 g/mol

C₂₀H₁₅N₃O₃S**Mode opératoire :**

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 79.0 mg (0.30 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-méthoxyméthoxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **30** dans 1.8 mL de toluène anhydre et 0.9 mL d'éthanol pour analyse, avec 56.0 mg (0.36 mmol, 1.2 équiv) d'acide 4-formylphénylboronique **L130**, 85.0 mg (0.61 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 18.0 mg (0.015 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

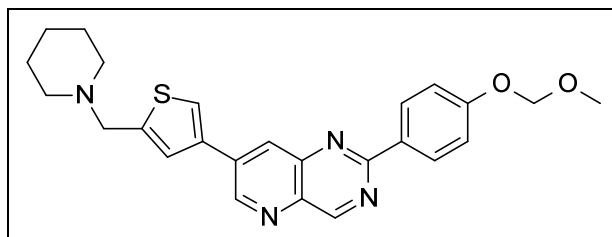
Rendement : 89%**Aspect :** solide jaunâtre.**Point de fusion :** > 268°C.**IR** (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 1698 (C=O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.43 (s, 3H, **CH**₃), 5.31 (s, 2H, **CH**₂), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, **H**_{ph}), 8.51 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, **H**_{ph}), 8.80 - 8.81 (m, 1H, **H**_{th}), 8.88 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, **H**₈), 9.02 (s, 1H, **H**_{th}), 9.53 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, **H**₆), 9.68 (s, 1H, **H**₄), 10.03 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz, **CHO**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 55.7 (CH₃), 93.7 (CH₂), 116.1 (2CH), 130.0 (2CH), 130.2 (Cq), 131.0 (CH), 134.26 (CH), 134.29 (Cq), 136.5 (CH), 137.6 (Cq), 138.1 (Cq), 144.5 (Cq), 146.5 (Cq), 150.4 (CH), 159.4 (Cq), 160.5 (Cq), 161.3 (CH), 184.1 (CHO).

HRMS (ESI-MS) : C₂₀H₁₃N₃O₂, calculée m/z 378.09065 [M+H]⁺, trouvée m/z 378.09085 [M+H]⁺.

**2-(4-Méthoxyméthoxyphényl)-7-(5-pipéridin-1-ylméthylthiën-3-yl)
pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **32****



MM = 446.58 g/mol
C₂₅H₂₆N₄O₂S

Mode opératoire :

Dans un ballon de 25 mL, sont mis en réaction 103.0 mg (0.27 mmol, 1.0 équiv) de 2-(4-méthoxyméthoxyphényl)-7-(3-(5-formyl)thiényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **31** dans 8 mL de DCM et 2 mL de DMF, avec 135.0 μ L (1.36 mmol, 5.0 équiv) de pipéridine. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2h. Il est, ensuite, ramené à la température de 0°C puis sont ajoutés 290.0 mg (1.36 mmol, 5.0 équiv) de NaBH(OAc)₃, ainsi que 2 gouttes d'acide acétique. Après 12h d'agitation à 60°C, les solvants sont évaporés sous pression réduite, le résidu obtenu repris avec une solution saturée de NaHCO₃, puis la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le mélange brute ainsi obtenu est chromatographié sur gel de silice flash (neutralisation : DCM/EtN₃ 9/1, éluant : DCM/MeOH, 95/05).

Rendement : 37%

Aspect : solide jaunâtre.

Point de fusion : > 268°C.

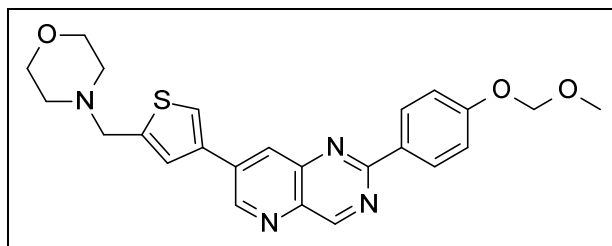
IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 1150 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.39 (d, 2H, *J* = 4.2 Hz, **H_{pp}**), 1.50 - 1.52 (m, 4H, **H_{pp}**), 2.41 (s, 4H, **H_{pp}**), 3.42 (s, 3H, **CH₃**), 3.68 (s, 2H, **NCH₂**), 5.30 (s, 2H, **OCH₂**), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, **H_{ph}**), 7.75 (s, 1H, **H_{th}**), 8.35 (s, 1H, **H_{th}**), 8.49 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, **H_{ph}**), 8.60 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H₈**), 9.45 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H₆**), 9.61 (s, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 23.8 (CH₂), 25.5 (2CH₂), 53.7 (2CH₂), 55.7 (CH₃), 57.1 (CH₂), 93.7 (CH₂), 116.1 (2CH), 124.6 (CH), 125.0 (CH), 129.7 (CH), 129.9 (2CH), 130.8 (Cq), 135.5 (Cq), 136.0 (Cq), 137.2 (Cq), 144.9 (Cq), 146.8 (Cq), 150.7 (CH), 159.3 (Cq), 160.3 (Cq), 161.0 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₂₅H₂₇N₄O₂S, calculée m/z 447.18492 [M+H]⁺, trouvée m/z 447.18514 [M+H]⁺.

**2-(4-Méthoxyméthoxyphényl)-7-(5-morpholin-4-ylméthylthién-3-yl)
pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 33**



MM = 448.55 g/mol
C₂₄H₂₄N₄O₃S

Mode opératoire :

Dans un ballon de 25 mL, sont mis en réaction 73.0 mg (0.19 mmol, 1.0 équiv) de 2-(4-méthoxyméthoxyphényl)-7-(3-(5-formyl)thién)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **31** dans 8 mL de DCM et 2 mL de DMF, avec 86.0 μ L (0.96 mmol, 5.0 équiv) de morpholine. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2h. Il est, ensuite, ramené à la température de 0°C puis sont ajoutés 290.0 mg (0.96 mmol, 5.0 équiv) de NaBH(OAc)₃, ainsi que 2 gouttes d'acide acétique. Après 12h d'agitation à 60°C, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est rincé avec un minimum de MeOH, puis chromatographié sur gel de silice flash (neutralisation : DCM/EtN₃ 9/1, éluant : DCM/MeOH, 95/05).

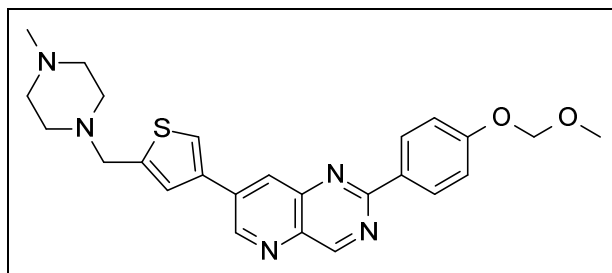
Rendement : 34%**Aspect** : solide jaune.**Point de fusion** : > 268°C.**IR** (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 1078 (C-N), 1149 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.45 (s, 4H, **H_m**), 3.42 (s, 3H, **CH₃**), 3.59 (t, 4H, $J = 4.4$ Hz, **H_m**), 3.72 (s, 2H, **NCH₂**), 5.29 (s, 2H, **OCH₂**), 7.17 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, **H_{ph}**), 7.76 (s, 1H, **H_{th}**), 8.35 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, **H_{th}**), 8.47 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, **H_{ph}**), 8.57 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, **H₈**), 9.42 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, **H₆**), 9.58 (s, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 53.4 (2CH₂), 56.2 (CH₃), 57.1 (NCH₂), 66.6 (2CH₂), 94.1 (CH₂), 116.5 (2CH), 125.5 (CH), 125.7 (CH), 130.2 (CH), 130.4 (2CH), 130.8 (Cq), 135.8 (Cq), 136.5 (Cq), 137.6 (Cq), 144.1 (Cq), 147.2 (Cq), 151.1 (CH), 159.7 (Cq), 160.8 (Cq), 161.4 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₂₄H₂₄N₄O₃S, calculée m/z 449.16419 [M+H]⁺, trouvée m/z 449.16428 [M+H]⁺.

2-(4-Méthoxyméthoxyphényl)-7-[5-(4-méthylpipérazin-1-ylméthyl)thién-3-yl]pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 34



MM = 461.59 g/mol

C₂₅H₂₇N₅O₂S

Mode opératoire :

Dans un ballon de 25 mL, sont mis en réaction 100.0 mg (0.26 mmol, 1.0 équiv) de 2-(4-méthoxyméthoxy-phényl)-7-(3-(5-formyl)thiényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **31** dans 8 mL de DCM et 2 mL de DMF, avec 147.0 μ L (1.32 mmol, 5.0 équiv) de 1-méthylpipérazine. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2h, la température est ensuite ramenée à 0°C puis sont ajoutés 281.0 mg (1.32 mmol, 5.0 équiv) de NaBH(OAc)₃, ainsi que 5 gouttes d'acide acétique. Après 12h d'agitation à 60°C, les solvants sont évaporés sous pression réduite, le résidu obtenu repris avec une solution saturée de NaHCO₃, puis la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le mélange brute ainsi obtenu est chromatographié sur gel de silice flash (neutralisation : DCM/EtN₃ 99/01, éluant : DCM/THF 9/1 à 8/2).

Rendement : 36%

Aspect : solide jaune.

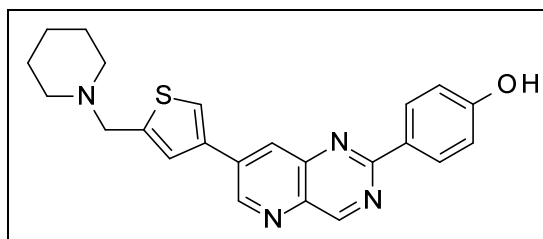
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 1194 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.17 (s, 3H, NCH₃), 2.35 (sl, 4H, H_{pr}), 2.47 (sl, 4H, H_{pr}), 3.42 (s, 3H, CH₃), 3.72 (s, 2H, NCH₂), 5.30 (s, 2H, CH₂), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{ph}), 7.77 (s, 1H, H_{th}), 8.37 (d, 1H, *J* = 0.8 Hz, H_{th}), 8.49 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{ph}), 8.60 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H₈), 9.45 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H₆), 9.61 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 45.5 (CH₃), 52.3 (2CH₂), 54.5 (2CH₂), 55.7 (CH₃), 56.3 (CH₂), 93.7 (CH₂), 116.1 (2CH), 124.9 (CH), 125.2 (CH), 129.8 (Cq), 129.9 (CH), 130.3 (2CH), 135.4 (Cq), 136.0 (Cq), 137.2 (Cq), 144.3 (Cq), 146.7 (Cq), 150.7 (CH), 159.3 (Cq), 160.3 (Cq), 161.0 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₂₅H₂₇N₅O₂S, calculée m/z 462.19582 [M+H]⁺, trouvée m/z 462.19602 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(5-pipéridin-1-ylméthylthiën-3-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 35

MM = 402.52 g/mol
C₂₃H₂₂N₄OS

Mode opératoire A :Etape 1 :

Dans 3 mL de DME sont dissous 100.0 mg (0.64 mmol, 1.0 équiv) d'acide 5-formyl-3-thiophène boronique **L130**, puis sont ajoutés 317.0 μ L (3.20 mmol, 5.0 équiv) de pipéridine, ainsi qu'une goutte d'acide acétique. Le mélange résultant est agité 5 minutes à température ambiante puis 272.0 mg (3.20 mmol, 2.0 équiv) de NaBH(OAc)₃ sont additionnés. La solution est ensuite portée à 60°C pendant 5h, puis le solvant et l'excès de l'amine sont évaporés sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est engagé sans purification dans un couplage de type Suzuki.

Etape 2 :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 137.0 mg (0.53 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 2.2 mL de toluène anhydre et 1.1 mL d'éthanol pour analyse, avec 147.0 mg (1.06 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 31.0 mg (0.026 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0), ainsi que le résidu obtenu lors de la première étape. Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite puis le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 9/1, éluant : DCM/THF 9/1).

Mode opératoire B :

Le traitement de 100 mg de 2-(4-méthoxyméthoxyphényl)-7-(5-pipéridin-1-ylméthylthiën-3-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **32**, par de l'acide chlorhydrique aqueux 10% pendant 10h au reflux de 5 mL de MeOH, conduit après neutralisation de la solution, évaporation sous pression réduite du solvant et lavage au DCM au produit **35**.

Rendement A : 55 %

Rendement B : quantitatif.

Aspect : solide jaunâtre.

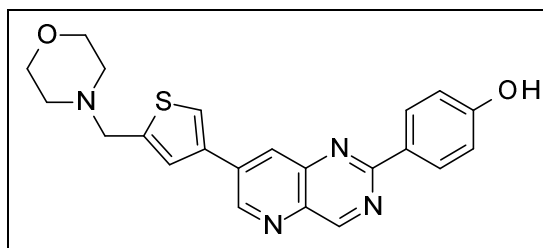
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3334 (OH), 1158 (C-N), 1225 (C-O).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.39 (s, 2H, H_{pp}), 1.51 (s, 4H, H_{pp}), 2.42 (s, 4H, H_{pp}), 3.71 (s, 2H, CH_2), 6.92 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{ph}), 7.75 (s, 1H, H_{th}), 8.34 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, H_{th}), 8.40 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{ph}), 8.57 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, H_8), 9.42 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, H_6), 9.57 (s, 1H, H_4), 10.12 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 23.8 (CH_2), 25.5 (2CH_2), 53.7 (2CH_2), 57.0 (CH_2), 115.6 (2CH), 124.8 (CH), 125.1 (CH), 127.9 (Cq), 129.8 (CH), 130.3 (2CH), 135.5 (Cq), 136.2 (Cq), 137.2 (Cq), 144.6 (Cq), 146.8 (Cq), 150.4 (CH), 160.5 (Cq), 160.9 (Cq), 161.0 (CH).

HRMS (ESI-MS) : $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$, calculée m/z 403.15871 $[\text{M}+\text{H}]^+$, trouvée m/z 403.15892 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(5-morpholin-4-ylméthylthiën-3-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 36

MM = 404.49 g/mol
C₂₂H₂₀N₄O₂S

Mode opératoire A :Etape 1 :

Dans 3 mL de DME sont dissous 100.0 mg (0.64 mmol, 1.0 équiv) d'acide 5-formyl-3-thiophène boronique **L130**, puis sont ajoutés 283.0 μ L (3.20 mmol, 5.0 équiv) de morpholine, ainsi qu'une goutte d'acide acétique. Le mélange résultant est agité 5 minutes à température ambiante puis 272.0 mg (3.20 mmol, 2.0 équiv) de NaBH(OAc)₃ sont additionnés. La solution est ensuite portée à 60°C pendant 5h, puis le solvant et l'excès de l'amine sont évaporés sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est engagé sans purification dans un couplage de type Suzuki.

Etape 2 :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 137.0 mg (0.53 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 2.2 mL de toluène anhydre et 1.1 mL d'éthanol pour analyse, avec 147.0 mg (1.06 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 31.0 mg (0.026 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0), ainsi que le résidu obtenu lors de la première étape. Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite puis le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 9/1, éluant : DCM/THF 9/1).

Mode opératoire B :

Le traitement de 100 mg du 2-(4-méthoxyméthoxyphényl)-7-(5-morpholin-4-ylméthylthiën-3-yl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **33**, par de l'acide chlorhydrique aqueux 10% pendant 10h au reflux de 5 mL de MeOH, conduit, après neutralisation de la solution, évaporation sous pression réduite du solvant et lavage au DCM au produit **36**.

Rendement A : 50 %

Rendement B : quantitatif.

Aspect : solide brun.

Point de fusion : > 268°C.

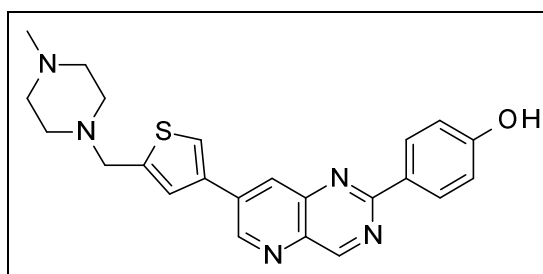
IR (ATR-Diamond ν cm⁻¹) : 3400 (OH), 1220 (C-N), 1153 (C-O).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.45 (t, 4H, $J = 4.3$ Hz, \mathbf{H}_m), 3.60 (t, 4H, $J = 4.3$ Hz, \mathbf{H}_m), 3.74 (s, 2H, \mathbf{CH}_2), 6.92 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, \mathbf{H}_{ph}), 7.77 (s, 1H, \mathbf{H}_{th}), 8.36 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz, \mathbf{H}_{th}), 8.40 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, \mathbf{H}_{ph}), 8.56 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, \mathbf{H}_8), 9.41 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, \mathbf{H}_6), 9.57 (s, 1H, \mathbf{H}_4), 10.07 (s, 1H, \mathbf{OH}).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 52.9 (2CH $_2$), 56.7 (CH $_2$), 66.1 (2CH $_2$), 115.6 (2CH), 125.1 (CH), 125.2 (CH), 127.8 (Cq), 129.7 (CH), 130.2 (2CH), 135.3 (Cq), 136.1 (Cq), 137.1 (Cq), 143.7 (Cq), 146.7 (Cq), 150.3 (CH), 160.4 (Cq), 160.8 (Cq), 160.9 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C $_{23}$ H $_{22}$ N $_4$ OS, calculée m/z 405.13797 [M+H] $^+$, trouvée m/z 405.13833 [M+H] $^+$.

**2-(Hydroxyphényl)-7-[4-(4-méthylpipérazin-1-ylméthylthiën-3-yl)]
pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 37**



MM = 417.53 g/mol

C₂₃H₂₃N₅OS

Mode opératoire A :

Étape 1 :

Dans 3 mL de DME sont dissous 100.0 mg (0.64 mmol, 1.0 équiv) d'acide 5-formyl-3-thiophène boronique **L130**, puis sont ajoutés 356.0 μ L (3.20 mmol, 5.0 équiv) de 1-méthylpipérazine, ainsi qu'une goutte d'acide acétique. Le mélange résultant est agité 5 minutes à température ambiante puis 272.0 mg (1.28 mmol, 2.0 équiv) de NaBH(OAc)₃ sont additionnés. La solution est ensuite portée à 60°C pendant 5h, puis le solvant et l'excès de l'amine sont évaporés sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est engagé sans purification dans un couplage de type Suzuki.

Étape 2 :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 137.0 mg (0.53 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** dans 2.2 mL de toluène anhydre et 1.1 mL d'éthanol pour analyse, avec 147.0 mg (1.06 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 31.0 mg (0.026 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0), ainsi que le résidu obtenu lors de la première étape. Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite puis le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : AcOEt/NH₃ 90/10, éluant : AcOEt/MeOH, 95/05).

Mode opératoire B :

Le traitement de 100 mg de 2-(4-méthoxyméthoxyphényl)-7-[5-(4-méthylpipérazin-1-ylméthyl)thiën-3-yl]pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **34**, par de l'acide chlorhydrique aqueux 10% pendant 10h au reflux de 5 mL de MeOH, conduit, après neutralisation de la solution, évaporation du solvant sous pression réduite et lavage au DCM au produit **37**.

Rendement A : 52 %

Rendement B : quantitatif.

Aspect : solide jaune.

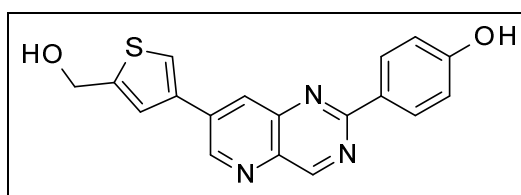
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond ν cm^{-1}) : 3387 (OH), 1234 (C-O), 1152 (C-N).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.18 (s, 3H, **CH₃**), 2.37 (sl, 8H, **H_{pr}**), 3.74 (s, 2H, **CH₂**), 6.93 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, **H_{ph}**), 7.78 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz, **H_{th}**), 8.37 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz, **H_{th}**), 8.41 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, **H_{ph}**), 8.59 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, **H₈**), 9.43 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, **H₆**), 9.59 (s, 1H, **H₄**), 10.09 (sl, 1H, **OH**).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 46.0 (CH₃), 52.7 (2CH₂), 55.0 (2CH₂), 56.8 (CH₂), 116.1 (2CH), 125.4 (CH), 125.6 (CH), 128.3 (Cq), 130.2 (CH), 130.7 (2CH), 135.8 (Cq), 136.6 (Cq), 137.6 (Cq), 144.8 (Cq), 147.2 (Cq), 150.8 (CH), 160.9 (Cq), 161.3 (Cq), 161.4 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₂₃H₂₃N₅OS, calculée m/z 418.16961 [M+H]⁺, trouvée m/z 418.16992 [M+H]⁺.

7-[3-(5-Hydroxyméthyl)thiényl]-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **38**

MM = 335.38 g/mol
C₁₈H₁₃N₃O₂S

Mode opératoire :

Dans un ballon de 25 mL, 203.0 mg (0.60 mmol, 1.0 équiv) de 2-(4-hydroxyphényl)-7-(3-(5-formyl)thiényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **26** sont dissous dans 10 mL d'un mélange de solvant MeOH/DMF 1/1. Après quelques minutes d'agitation à température ambiante, le mélange est refroidi à -10°C. A cette température sont ajoutés 11.51 mg (0.3 mmol, 0.5 équiv) de borohydrure de sodium. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant une nuit. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (DCM/MeOH, de 10/0 à 9/1).

Rendement : 71 %

Aspect : solide blanc.

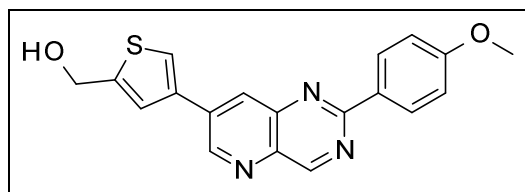
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3353 (OH).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 4.73 (s, 2H, CH₂), 5.64 (s, 1H, OH), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_{ph}), 7.76 (s, 1H, H_{th}), 8.36 (s, 1H, H_{th}), 8.40 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_{ph}), 8.58 (s, 1H, H₈), 9.44 (s, 1H, H₆), 9.59 (s, 1H, H₄), 10.10 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 58.3 (CH₂), 115.6 (2CH), 122.9 (CH), 124.5 (CH), 127.8 (Cq), 129.8 (CH), 130.2 (2CH), 135.5 (Cq), 136.2 (Cq), 137.2 (Cq), 146.8 (Cq), 148.6 (Cq), 150.3 (CH), 160.5 (Cq), 160.8 (Cq), 161.0 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₁₈H₁₂N₃O₂S, calculée m/z 336.08012 [M+H]⁺, trouvée m/z 336.08049 [M+H]⁺.

7-(3-(5-Hydroxyméthyl)thiényle)-2-(4-méthoxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 39

MM = 349.41 g/mol
C₁₉H₁₅N₃O₂S

Mode opératoire :

Dans un ballon de 25 mL, 100.0 mg (0.29 mmol, 1.0 équiv) de 2-(4-hydroxyphényl)-7-(3-(5-hydroxyméthyl)thiényle)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **38** sont dissous dans 12 mL de THF. A ce mélange sont ajoutés 186.0 µL (2.98 mmol, 10.0 équiv) d'oxyde d'argent et 277.0 mg (1.19 mmol, 4.0 équiv) d'iodométhane. Le tout est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24h. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (DCM/MeOH 98/02).

Rendement : 71 %

Aspect : solide jaune.

Point de fusion : 251°C.

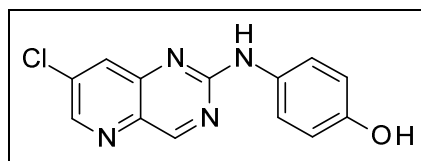
IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3374 (OH), 1020 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.41 (s, 1H, **OH**), 3.89 (s, 3H, **CH₃**), 4.91 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz, **CH₂**), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, **H_{ph}**), 7.47 (s, 1H, **H_{th}**), 7.73 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, **H_{th}**), 8.37 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, **H₈**), 8.55 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, **H_{ph}**), 9.19 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, **H₆**), 9.57 (s, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 55.3 (CH₃), 58.3 (CH₂), 114.4 (2CH), 122.8 (CH), 124.4 (CH), 129.3 (Cq), 129.7 (CH), 130.0 (2CH), 135.4 (Cq), 136.2 (Cq), 137.1 (Cq), 146.7 (Cq), 148.5 (Cq), 150.5 (CH), 160.4 (Cq), 160.9 (CH), 161.7 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₈H₁₂N₃O₂S, calculée m/z 350.09577 [M+H]⁺, trouvée m/z 350.09600 [M+H]⁺.

7-Chloro-2-(4-hydroxyphénylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 40



MM = 272.70 g/mol
C₁₃H₉ClN₄O

Mode opératoire :

Dans un ballon de 10 mL, 200.0 mg (0.99 mmol, 1.0 équiv) de 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **6** et 131.0 mg (1.19 mmol, 1.2 équiv) de 4-hydroxyaniline sont dissous dans 5 mL de 1,4-dioxane pour analyse. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 60%.

Aspect : solide orange.

Point de fusion : 232 - 234°C.

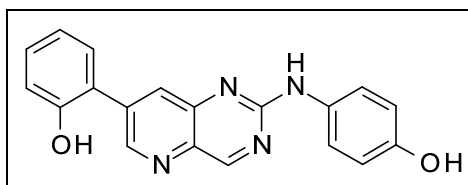
IR (ATR-Diamond ν cm⁻¹) : 3474 (NH et OH), 1198 (C-O), 714 (C-Cl).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.73 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, **H_{ph}**), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, **H_{ph}**), 8.13 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H₈**), 8.63 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, **H₆**), 9.17 (s, 1H, **H₄**), 9.26 (s, 1H, **NH**), 9.96 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 114.9 (2CH), 121.2 (CH), 131.2 (Cq), 131.5 (2CH), 134.6 (Cq), 134.9 (Cq), 145.5 (CH), 147.5 (Cq), 152.9 (Cq), 157.3 (Cq), 162.4 (CH).

MS (Ionspray) *m/z* : 273.0 ((M+H)).

HRMS (ESI-MS) : C₁₃H₉³⁵ClN₄O, calculée *m/z* 273.0543 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 273.0539 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphénylamino)-7-(2-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 41

MM = 330.35 g/mol
C₁₉H₁₄N₄O₂

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, sont dissous 90.0 mg (0.33 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphénylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **40** dans 2 mL de toluène anhydre et 1 mL d'éthanol pour analyse. Sont ensuite additionnés 55.0 mg (0.39 mmol, 1.2 équiv) d'acide 2-hydroxyphénylboronique, 92 mg (0.66 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 19.0 mg (0.016 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite. Le mélange brut ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH 98/02).

Rendement : 66%.

Aspect : solide orange.

Point de fusion : 262 - 264°C.

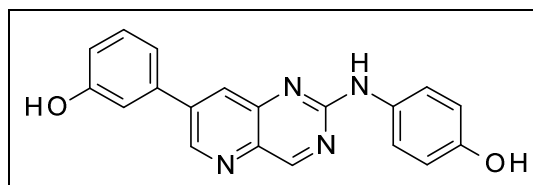
IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3433 (NH et OH), 1213 (C-O).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.73 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 6.94 - 7.05 (m, 2H, **H_{ph}**), 7.26 - 7.32 (m, 1H, **H_{ph}**), 7.48 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, **H_{ph}**), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 8.05 (s, 1H, **H₈**), 8.87 (s, 1H, **H₆**), 9.11 (s, 1H, **H₄**), 9.24 (s, 1H, **NH**), 9.77 (s, 1H, **OH**), 10.00 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 114.9 (2CH), 116.2 (CH), 119.7 (CH), 120.9 (CH), 123.4 (Cq), 130.2 (CH), 130.6 (CH), 131.6 (2CH), 131.7 (Cq), 134.7 (Cq), 139.1 (Cq), 147.1 (Cq), 148.1 (CH), 152.6 (Cq), 154.7 (Cq), 157.1 (Cq), 162.0 (CH).

MS (Ionspray) *m/z* : 331.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI-MS) : C₁₉H₁₄N₄O₂, calculée *m/z* 331.1195 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 331.1211 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphénylamino)-7-(3-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 42

MM = 330.35 g/mol
C₁₉H₁₄N₄O₂

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, sont dissous 93.0 mg (0.34 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphénylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **40** dans 2 mL de toluène anhydre et 1 mL d'éthanol pour analyse. Sont additionnés 57.0 mg (0.41 mmol, 1.2 équiv) d'acide 3-hydroxyphénylboronique, 95.0 mg (0.68 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 20.0 mg (0.017 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite. Le mélange brut ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 60%.

Aspect : solide orange.

Point de fusion : >268°C.

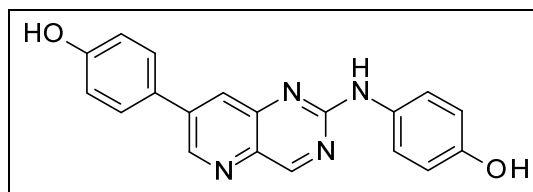
IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3476 (NH et OH), 1219 (C-O).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.73 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{ph}), 6.87 - 6.91 (m, 1H, H_{ph}), 7.23 (s, 1H, H_{ph}), 7.30 - 7.35 (m, 2H, H_{ph}), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{ph}), 8.08 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H₈), 8.93 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H₆), 9.11 (s, 1H, H₄), 9.25 (s, 1H, NH), 9.70 (s, 1H, OH), 9.82 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 114.0 (CH), 114.9 (2CH), 116.0 (CH), 118.1 (CH), 120.9 (CH), 129.4 (CH), 130.2 (2CH), 131.6 (Cq), 135.4 (Cq), 137.4 (Cq), 140.1 (Cq), 145.9 (CH), 147.2 (Cq), 152.6 (Cq), 157.2 (Cq), 157.9 (Cq), 162.1 (CH).

MS (Ionspray) *m/z* : 331.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI-MS) : C₁₉H₁₄N₄O₂, calculée *m/z* 331.1195 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 331.1200 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphénylamino)-7-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 43

MM = 330.35 g/mol
 $C_{19}H_{14}N_4O_2$

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, sont dissous 91.0 mg (0.33 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphénylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **40** dans 2 mL de toluène anhydre et 1 mL d'éthanol pour analyse. Sont ensuite additionnés 70.0 mg (0.50 mmol, 1.5 équiv) d'acide 4-hydroxyphénylboronique, 93.0 mg (0.67 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 20.0 mg (0.016 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 10 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite. Le mélange brut ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 80%.

Aspect : solide orange rougeâtre.

Point de fusion : >268°C.

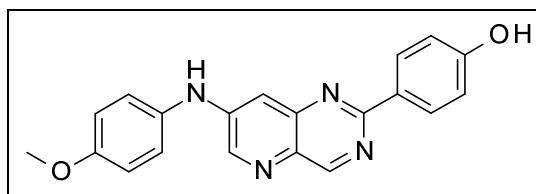
IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3453 (NH et OH), 1210 (C-O).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.74 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, **H_{ph}**) 7.69 - 7.80 (m, 4H, **H_{ph}**), 8.06 (s, 1H, **H₈**), 8.97 (s, 1H, **H₆**), 9.11 (s, 1H, **H₄**), 9.21 (s, 1H, **NH**), 9.76 (s, 1H, **OH**), 9.87 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 114.9 (2CH), 116.0 (2CH), 120.9 (2CH), 126.5 (Cq), 127.8 (CH), 128.8 (2CH), 131.7 (Cq), 134.8 (Cq), 139.9 (Cq), 145.8 (CH), 147.4 (Cq), 152.6 (Cq), 157.2 (Cq), 158.5 (Cq), 161.9 (CH).

MS (Ionspray) m/z : 331.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI-MS) : C₁₉H₁₄N₄O₂, calculée m/z 331.1195 [M+H]⁺, trouvée m/z 331.1190 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(4-méthoxyphénylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 44

MM = 344.38 g/mol

 $C_{20}H_{16}N_4O_2$ **Mode opératoire :**

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 99.0 mg (0.38 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 2.5 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 57.0 mg (0.45 mmol, 1.2 équiv) de *p*-anisidine, 106.0 mg (0.76 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 9.0 mg (0.037 mmol, 0.1 équiv) de diacétate de palladium (II) et 45.0 mg (0.07 mmol, 0.2 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 70 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

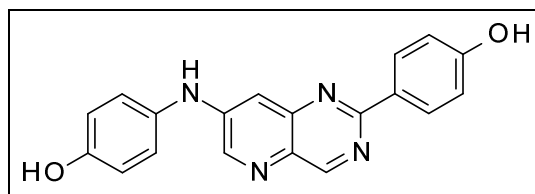
Rendement : 57%.**Aspect** : solide rougeâtre.**Point de fusion** : 134 - 136°C.**IR** (ATR-Diamond ν cm⁻¹) : 3298 (NH et OH), 1233 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.78 (s, 3H, **CH**₃), 6.88 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, **H**_{ph}), 7.01 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, **H**_{ph}), 7.22 (s, 1H, **H**₈), 7.28 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, **H**_{ph}), 8.32 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, **H**_{ph}), 8.64 (s, 1H, **H**₆), 9.18 (s, 1H, **H**₄), 9.21 (s, 1H, **NH**), 9.97 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 55.2 (CH₃), 106.5 (CH), 114.7 (2CH), 115.2 (2CH), 123.2 (2CH), 128.2 (Cq), 129.9 (2CH), 132.0 (Cq), 132.3 (Cq), 145.2 (CH), 145.9 (Cq), 148.5 (Cq), 155.9 (Cq), 158.4 (CH), 160.0 (Cq), 160.6 (Cq).

MS (Ionspray) m/z : 345.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI-MS) : C₂₀H₁₆N₄O₂, calculée m/z 345.1352 [M+H]⁺, trouvée m/z 345.1360 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(4-hydroxyphénylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 45

MM = 330.35 g/mol
 $C_{19}H_{14}N_4O_2$

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 99.0 mg (0.38 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 2.5 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 57.0 mg (0.45 mmol, 1.2 équiv) de 4-hydroxyaniline, 106.0 mg (0.76 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 9.0 mg (0.037 mmol, 0.1 équiv) de diacétate de palladium (II) et 45.0 mg (0.07 mmol, 0.2 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 70 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 80%.

Aspect : solide brin claire.

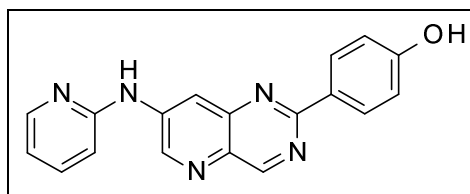
Point de fusion : 272°C.

IR (ATR-Diamond ν cm⁻¹) : 3415 (NH et OH), 1222 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.85 - 6.89 (m, 4H, **H_{ph}**), 7.15 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, **H₈**), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 8.32 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 8.62 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, **H₆**), 9.07 (s, 1H, **H₄**), 9.20 (s, 1H, **NH**), 9.45 (s, 1H, **OH**), 9.95 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 106.2 (CH), 115.3 (2CH), 116.1 (2CH), 123.9 (2CH), 128.4 (Cq), 130.0 (2CH), 130.7 (Cq), 132.0 (Cq), 145.3 (CH), 146.5 (Cq), 148.7 (Cq), 154.4 (Cq), 158.5 (CH), 160.0 (Cq), 160.7 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : $C_{19}H_{14}N_4O_2$, calculée *m/z* 331.1195 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 331.1183 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(2-pyridinylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 46

MM = 315.34 g/mol
C₁₈H₁₃N₅O

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 89.0 mg (0.34 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 2.5 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 39.0 mg (0.41 mmol, 1.2 équiv) de 2-aminopyridine, 95.0 mg (0.68 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 8.0 mg (0.034 mmol, 0.1 équiv) de diacétate de palladium (II) et 35.0 mg (0.068 mmol, 0.2 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 70 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 90%.

Aspect : solide rougeâtre.

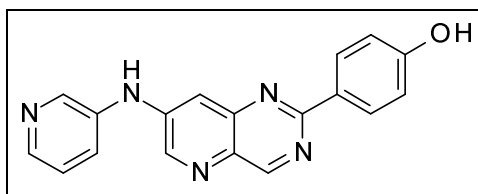
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3452 (NH et OH), 1280 (C-O).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.90 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, **H_{ph}**), 6.97 (dd, 1H, *J* = 5.4, 6.6 Hz, **H_p**), 7.05 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, **H_p**), 7.71 - 7.78 (m, 1H, **H_p**), 8.38 (d, 3H, *J* = 8.5 Hz, **H_{ph}** et **H_p**), 8.90 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, **H₈**), 9.04 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, **H₆**), 9.33 (s, 1H, **H₄**), 9.99 (s, 1H, **NH**), 10.13 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 112.4 (CH), 114.4 (CH), 115.3 (2CH), 116.6 (CH), 128.2 (Cq), 130.0 (2CH), 132.9 (Cq), 137.8 (CH), 141.8 (Cq), 145.8 (CH), 147.3 (CH), 148.1 (Cq), 154.6 (Cq), 159.0 (CH), 160.1 (Cq), 160.6 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₈H₁₃N₅O, calculée *m/z* 316.1198 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 316.1210 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(3-pyridinylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 47

MM = 315.34 g/mol
C₁₈H₁₃N₅O

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 80.0 mg (0.31 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 2.5 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 36.0 mg (0.37 mmol, 1.2 équiv) de 3-aminopyridine, 86.0 mg (0.62 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 8.0 mg (0.031 mmol, 0.1 équiv) de diacétate de palladium (II) et 37.0 mg (0.062 mmol, 0.2 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 70 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 71%.

Aspect : solide jaunâtre.

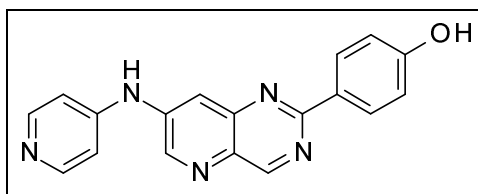
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3456 (NH et OH), 1243 (C-O).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.87 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 7.42 (dd, 1H, *J* = 4.7, 8.1 Hz, **H_p**), 7.51 (s, 1H, **H_p**), 7.84 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, **H_p**), 8.34 (d, 3H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}** et **H_p**), 8.59 (s, 1H, **H₈**), 8.73 (s, 1H, **H₆**), 9.29 (s, 1H, **H₄**), 9.55 (s, 1H, **NH**), 10.00 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 109.1 (CH), 115.3 (2CH), 124.1 (CH), 126.6 (CH), 128.1 (Cq), 130.0 (2CH), 132.7 (Cq), 136.7 (Cq), 142.1 (CH), 144.02 (CH), 144.09 (Cq), 145.4 (CH), 148.1 (Cq), 158.9 (CH), 160.1 (Cq), 160.7 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₈H₁₃N₅O, calculée *m/z* 316.1198 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 316.1189 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(4-pyridinylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 48

MM = 315.34 g/mol
C₁₈H₁₃N₅O

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 82.0 mg (0.31 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 2.5 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 36.0 mg (0.38 mmol, 1.2 équiv) de 4-aminopyrimidine, 88.0 mg (0.63 mmol, 2 équiv) de carbonate de potassium, 8.0 mg (0.031 mmol, 0.1 équiv) de diacétate de palladium (II) et 37.0 mg (0.063 mmol, 0.2 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 70 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par recristallisation dans le méthanol.

Rendement : 72%.

Aspect : solide brun foncé.

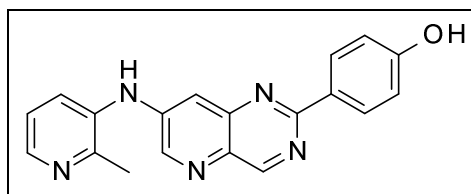
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3414 (NH et OH), 1290 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.89 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 7.29 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz, **H_p**), 7.86 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, **H_g**), 7.94 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz, **NH**), 8.38 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 8.43 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz, **H_p**), 8.80 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, **H₆**), 9.39 (s, 1H, **H₄**), 9.84 (sl, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 111.8 (2CH), 113.6 (CH), 115.4 (2CH), 127.7 (Cq), 130.1 (2CH), 133.4 (Cq), 141.9 (Cq), 146.1 (CH), 147.4 (Cq), 147.7 (Cq), 149.3 (Cq), 150.6 (2CH), 159.4 (CH), 160.9 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₈H₁₃N₅O, calculée m/z 316.1198 [M+H]⁺, trouvée m/z 316.1199 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-[3-(2-méthyl)pyridinylamino]pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 49

MM = 329.36 g/mol
C₁₉H₁₅N₅O

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 81.0 mg (0.31 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 2.5 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 35.0 mg (0.31 mmol, 1.0 équiv) de 3-amino-2-méthylpyridine, 87.0 mg (0.62 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 8.0 mg (0.031 mmol, 0.1 équiv) de diacétate de palladium (II) et 37.0 mg (0.062 mmol, 0.2 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 70 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 97%.

Aspect : solide marron.

Point de fusion : 186 - 188°C.

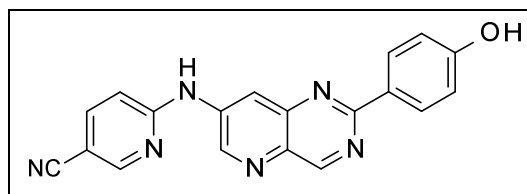
IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3404 (NH et OH), 1247 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.38 (s, 3H, CH₃), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ph}), 6.95 (dd, 1H, *J* = 4.4, 7.1 Hz, H_p), 7.59 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H_p), 8.23 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, H_p), 8.38 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ph}), 8.82 (s, 1H, NH), 8.85 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H₈), 9.16 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H₆), 9.34 (s, 1H, H₄), 10.00 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 17.1 (CH₃), 115.3 (2CH), 115.5 (CH), 117.3 (CH), 120.9 (Cq), 128.2 (Cq), 130.0 (2CH), 133.0 (Cq), 138.7 (CH), 142.2 (Cq), 144.5 (CH), 146.8 (CH), 147.9 (Cq), 152.5 (Cq), 195.1 (CH), 160.0 (Cq), 160.5 (Cq).

MS (Ionspray) *m/z* : 330.5 [M+H]⁺.

HRMS (ESI-MS) : C₁₉H₁₅N₅O, calculée *m/z* 330.1355 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 330.1347 [M+H]⁺.

7-[2-(5-Cyano)pyridinylamino]-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 50

MM = 340.35 g/mol
C₁₉H₁₂N₆O

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 82.0 mg (0.31 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 2.5 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 43.0 mg (0.35 mmol, 1.2 équiv) de 2-amino-5-cyanopyridine, 88.0 mg (0.62 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 8.0 mg (0.031 mmol, 0.1 équiv) de diacétate de palladium (II) et 37.0 mg (0.062 mmol, 0.2 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 70 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM/MeOH, 95/05).

Rendement : 80%.

Aspect : solide rougeâtre.

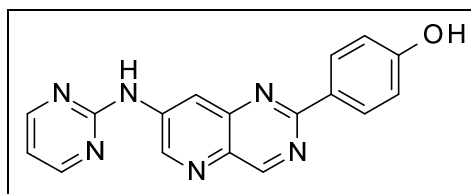
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 2224 (C≡N).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.89 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 7.07 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, **H_p**), 8.03 (dd, 1H, *J* = 2.0, 8.7 Hz, **H_p**), 8.35 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 8.77 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, **H₈**), 8.86 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, **H_p**), 8.92 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, **H₆**), 9.34 (s, 1H, **H₄**), 10.01 (s, 1H, **OH**), 10.59 (s, 1H, **NH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 100.0 (C_q), 112.3 (CH), 115.4 (2CH), 117.2 (CH), 117.8 (C_q), 128.0 (C_q), 130.1 (2CH), 133.6 (C_q), 140.0 (CH), 140.3 (C_q), 145.6 (CH), 147.5 (C_q), 152.2 (CH), 156.5 (C_q), 159.4 (CH), 160.2 (C_q), 160.7 (C_q).

HRMS (ESI-MS) : C₁₉H₁₂N₆O, calculée *m/z* 341.1151 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 341.1154 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(2-pyrimidinylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 51

MM = 316.32 g/mol
C₁₇H₁₂N₆O

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 77.0 mg (0.29 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 2.5 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 35.0 mg (0.35 mmol, 1.2 équiv) de 2-aminopyrimidine, 83.0 mg (0.60 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 7.0 mg (0.029 mmol, 0.1 équiv) de diacétate de palladium (II) et 35.0 mg (0.06 mmol, 0.2 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 70 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 81%.

Aspect : solide rougeâtre.

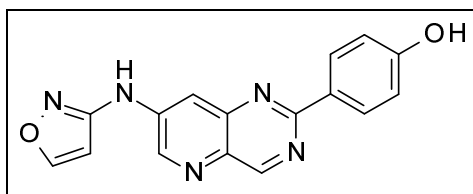
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3405 (NH et OH), 1266 (C-O).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.90 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, **H_{ph}**), 7.08 (t, 1H, *J* = 4.6 Hz, **H_{pm}**), 8.38 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, **H_{ph}**), 8.68 (d, 2H, *J* = 4.6 Hz, **H_{pm}**), 8.96 (s, 1H, **H₈**), 9.09 (s, 1H, **H₆**), 9.38 (s, 1H, **H₄**), 10.01 (s, 1H, **OH**), 10.64 (s, 1H, **NH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 114.3 (CH), 115.4 (2CH), 116.5 (CH), 128.1 (Cq), 130.0 (2CH), 133.4 (Cq), 140.9 (Cq), 145.9 (CH), 147.7 (Cq), 158.2 (2CH), 159.3 (Cq), 159.4 (CH), 160.1 (Cq), 160.6 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₇H₁₂N₆O, calculée *m/z* 317.1151 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 317.1142 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(3-isoxazolamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 52

MM = 305.30 g/mol

C₁₆H₁₁N₅O₂**Mode opératoire :**

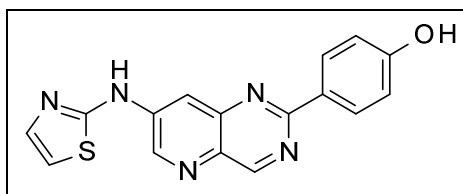
Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 81.0 mg (0.31 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 2.5 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 31.0 µL (0.37 mmol, 1.2 équiv) de 3-aminoisoxazole, 87.0 mg (0.62 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 8.0 mg (0.03 mmol, 0.1 équiv) de diacétate de palladium (II) et 37.0 mg (0.062 mmol, 0.2 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 70 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 52%.**Aspect :** solide jaune.**Point de fusion :** > 268°C.**IR** (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3400 (NH et OH), 1150 (C-O).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.43 (s, 1H, **H_{iz}**), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 8.39 (d, 3H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}** et **H_{iz}**), 8.80 - 8.83 (m, 2H, **H₈** et **H₆**), 9.39 (s, 1H, **H₄**), 10.01 (s, 1H, **OH**), 10.41 (s, 1H, **NH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 98.3 (CH), 114.7 (CH), 115.4 (2CH), 128.0 (Cq), 130.1 (2CH), 132.9 (Cq), 141.2 (Cq), 144.8 (CH), 148.0 (Cq), 159.2 (CH), 159.3 (Cq), 159.3 (CH), 160.2 (Cq), 160.8 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₆H₁₁N₅O₂, calculée *m/z* 306.0991 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 306.0982 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(2-thiazolamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 53

MM = 321.36 g/mol
C₁₆H₁₁N₅OS

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 83.0 mg (0.32 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 2.5 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 39.0 mg (0.38 mmol, 1.2 équiv) de 2-aminothiazole, 90.0 mg (0.65 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 8.0 mg (0.035 mmol, 0.1 équiv) de diacétate de palladium (II) et 38.0 mg (0.065 mmol, 0.2 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 70 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 84%.

Aspect : solide vert jaunâtre.

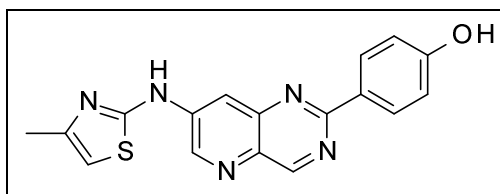
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3412 (NH et OH), 1122 (C-O), 697 (C-S).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.90 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 7.17 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz, **H_{tz}**), 7.49 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz, **H_{tz}**), 8.38 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 8.84 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, **H₈**), 8.91 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, **H₆**), 9.73 (s, 1H, **H₄**), 10.04 (s, 1H, **OH**), 11.35 (s, 1H, **NH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 111.3 (CH), 114.5 (CH), 115.4 (2CH), 128.0 (Cq), 130.1 (2CH), 133.3 (Cq), 139.1 (CH), 141.0 (Cq), 144.7 (CH), 148.0 (Cq), 159.3 (CH), 160.2 (Cq), 160.8 (Cq), 162.2 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₆H₁₁N₅OS, calculée *m/z* 322.0763 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 322.0773 [M+H]⁺.

2-(4-Hydroxyphényl)-7-(2-(4-méthyl)thiazolamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 54

MM = 335.39 g/mol
 $C_{17}H_{13}N_5OS$

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 91.0 mg (0.35 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 2.5 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 49.0 mg (0.42 mmol, 1.2 équiv) de 2-amino-4-méthylthiazole, 98.0 mg (0.70 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 8.0 mg (0.035 mmol, 0.1 équiv) de diacétate de palladium (II) et 41.0 mg (0.07 mmol, 0.2 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 70 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 67%.

Aspect : solide vert jaunâtre.

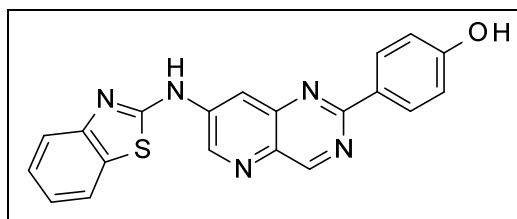
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond ν cm⁻¹) : 3465 (NH et OH), 1201 (C-O), 700 (C-S).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.36 (s, 3H, **CH**₃), 6.73 (s, 1H, **H**_{tz}), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H**_{ph}), 8.38 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H**_{ph}), 8.80 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H**₈), 8.86 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H**₆), 9.37 (s, 1H, **H**₄), 10.01 (s, 1H, **OH**), 11.16 (s, 1H, **NH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 17.9 (CH₃), 105.7 (CH), 114.8 (CH), 115.9 (2CH), 128.6 (Cq), 130.6 (2CH), 133.8 (Cq), 141.5 (Cq), 145.2 (CH), 148.6 (Cq), 149.0 (Cq), 159.8 (CH), 160.7 (Cq), 161.4 (Cq), 161.8 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₇H₁₃N₅OS, calculée *m/z* 336.09136 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 336.09130 [M+H]⁺.

7-(2-Benzothiazolamino)-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine 55

MM = 371.42 g/mol
C₂₀H₁₃N₅OS

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 98.0 mg (0.38 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 2.5 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 71.0 mg (0.47 mmol, 1.2 équiv) de 2-aminobenzothiazole, 106.0 mg (0.76 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 9.0 mg (0.03 mmol, 0.1 équiv) de diacétate de palladium (II) et 45.0 mg (0.07 mmol, 0.2 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 70 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 87%.

Aspect : solide vert foncé.

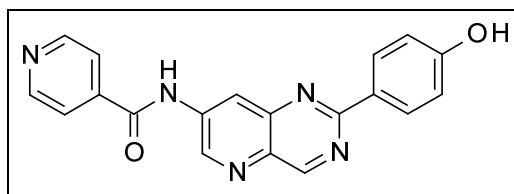
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3408 (NH et OH), 1269 (C-O), 722 (C-S).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.92 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, **H_{ph}**), 7.28 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, **H_{bt}**), 7.44 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, **H_{bt}**), 7.84 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, **H_{bt}**), 7.92 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, **H_{bt}**), 8.41 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, **H_{ph}**), 8.91 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, **H₈**), 9.11 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, **H₆**), 9.40 (s, 1H, **H₄**), 10.05 (sl, 1H, **OH**), 11.46 (sl, 1H, **NH**).

RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 115.4 (2CH), 116.4 (CH), 120.1 (CH), 121.3 (CH), 123.3 (CH), 126.1 (CH), 128.0 (Cq), 130.1 (2CH), 130.3 (Cq), 133.7 (Cq), 140.5 (Cq), 144.7 (CH), 147.8 (Cq), 151.3 (Cq), 159.5 (CH), 160.3 (Cq), 160.6 (Cq), 160.9 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₂₀H₁₃N₅OS, calculée *m/z* 372.09136 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 372.09135 [M+H]⁺.

N-[2-(4-Hydroxyphényl)-pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl]isonicotinamide 56

MM = 343.35 g/mol

C₁₉H₁₃N₅O₂**Mode opératoire :**

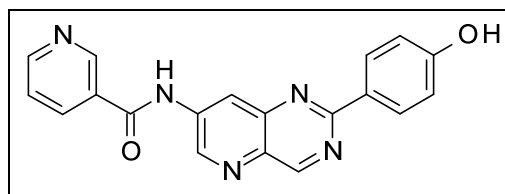
Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 87.0 mg (0.33 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 4 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 50.0 mg (0.40 mmol, 1.2 équiv) d'isonicotinamide, 94.0 mg (0.67 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 4.0 mg (0.016 mmol, 0.05 équiv) de diacétate de palladium (II) et 20.0 mg (0.033 mmol, 0.1 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 60 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 95/05).

Rendement : 89%**Aspect :** solide jaunâtre.**Point de fusion :** 230 - 232°C.**IR** (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3406 (NH et OH), 1671 (NC=O), 1264 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 6.92 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 7.94 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, **H_p**), 8.41 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 8.85 - 8.86 (m, 3H, **H_p** et **H₈**), 9.21 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H₆**), 9.53 (s, 1H, **H₄**), 10.06 (s, 1H, **OH**), 11.25 (s, 1H, **NH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 115.6 (2CH), 121.3 (CH), 121.6 (2CH), 127.8 (Cq), 130.3 (2CH), 135.0 (Cq), 139.1 (Cq), 140.9 (Cq), 146.0 (CH), 147.0 (Cq), 150.4 (2CH), 160.3 (Cq), 160.5 (CH), 160.9 (Cq), 165.4 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₉H₁₃N₅O₂, calculée m/z 344.1147 [M+H]⁺, trouvée m/z 344.1146 [M+H]⁺.

N-[2-(4-Hydroxyphényl)-pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl]nicotinamide 57

MM = 343.35 g/mol

 $C_{19}H_{13}N_5O_2$ **Mode opératoire :**

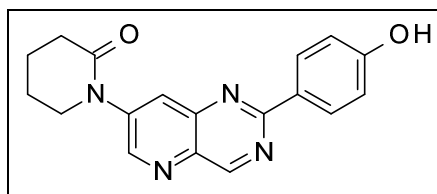
Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 87.0 mg (0.33 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-d]pyrimidine **7** sont dissous dans 4 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 50.0 mg (0.40 mmol, 1.2 équiv) d'isonicotinamide, 94.0 mg (0.67 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 4.0 mg (0.016 mmol, 0.05 équiv) de diacétate de palladium (II) et 20.0 mg (0.033 mmol, 0.1 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 60 minutes. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 95/05).

Rendement : 88%**Aspect :** solide jaunâtre.**Point de fusion :** 226 - 228°C.**IR** (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3444 (NH et OH), 1672 (NC=O), 1230 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.93 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 7.62 (dd, 1H, *J* = 4.8, 7.7 Hz, **H_p**), 8.41 (d, 3H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}** et **H_p**), 8.83 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, **H_p**), 8.88 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, **H₈**), 9.23 (s, 1H, **H_p**), 9.26 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, **H₆**), 9.52 (s, 1H, **H₄**), 10.10 (sl, 1H, **OH**), 11.30 (s, 1H, **NH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 115.6 (2CH), 121.3 (CH), 121.6 (2CH), 127.8 (Cq), 130.3 (2CH), 135.0 (Cq), 139.1 (Cq), 140.9 (Cq), 146.0 (CH), 147.0 (Cq), 150.4 (2CH), 160.3 (Cq), 160.5 (CH), 160.9 (Cq), 165.4 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₉H₁₃N₅O₂, calculée m/z 344.1147 [M+H]⁺, trouvée m/z 344.1144 [M+H]⁺.

1-[2-(4-Hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl]piperidin-2-one 58

MM = 320.35 g/mol

C₁₈H₁₆N₄O₂**Mode opératoire :**

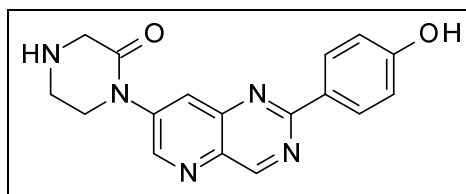
Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 80.0 mg (0.26 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 3.0 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 45.0 mg (0.44 mmol, 1.2 équiv) de delta-valérolactam, 103.0 mg (0.74 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 5.0 mg (0.018 mmol, 0.05 équiv) de diacétate de palladium (II) et 22.0 mg (0.026 mmol, 0.1 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 60 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement A : 79%**Aspect :** solide jaunâtre**Point de fusion :** 268 - 270°C.**IR** (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3333 (OH), 1621 (NC=O), 1223 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.89 - 1.95 (m, 4H, **H_{pp}**), 2.53 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, **H_{pp}**), 3.88 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz, **H_{pp}**), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 8.21 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H₈**), 8.40 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 9.04 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, **H₆**), 9.57 (s, 1H, **H₄**), 10.08 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 20.8 (CH₂), 22.7 (CH₂), 32.7 (CH₂), 49.8 (CH₂), 115.6 (2CH), 127.3 (CH), 127.7 (Cq), 130.2 (2CH), 135.3 (Cq), 144.3 (Cq), 146.9 (Cq), 150.8 (CH), 160.51 (Cq), 160.56 (Cq), 160.6 (CH), 170.1 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₈H₁₆N₄O₂Na, calculée m/z 343.1171 [M+H]⁺, trouvée m/z 343.1170 [M+H]⁺.

1-[2-(4-Hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl]pipérazin-2-one 59

MM = 321.34 g/mol
C₁₇H₁₅N₅O₂

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 80.0 mg (0.26 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 3 mL de 1,4-dioxane, puis sont ajoutés 32.0 mg (0.31 mmol, 1.2 équiv) de pipérazin-2-one, 74.0 mg (0.53 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 4.0 mg (0.013 mmol, 0.05 équiv) de diacétate de palladium (II) et 17.0 mg (0.026 mmol, 0.1 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 60 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (neutralisation : DCM/NH₃ 99/01, éluant : DCM/MeOH, 98/02).

Rendement : 78%

Aspect : solide jaunâtre.

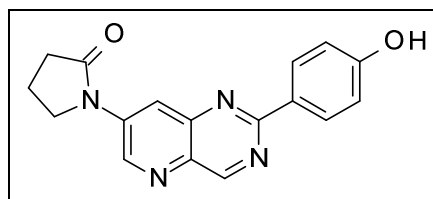
Point de fusion : >268°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3495 (NH et OH), 1639 (NC=O), 1261 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.10 (s, 2H, **H_{pr}**), 3.16 (s, 1H, **NH**), 3.52 (s, 2H, **H_{pr}**), 3.88 (s, 2H, **H_{pr}**), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 8.27 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, **H₈**), 8.40 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 9.13 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, **H₆**), 9.58 (s, 1H, **H₄**), 10.11 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 42.5 (CH₂), 50.0 (CH₂), 50.6 (CH₂), 115.64 (2CH), 126.8 (CH), 127.7 (Cq), 130.2 (2CH), 135.4 (Cq), 143.4 (Cq), 146.9 (Cq), 150.1 (CH), 160.5 (Cq), 160.6 (CH), 160.7 (Cq), 168.8 (CO).

HRMS (ESI-MS) : C₁₇H₁₅N₅O₂, calculée m/z 322.1304 [M+H]⁺, trouvée m/z 322.1306 [M+H]⁺.

1-[2-(4-Hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-2-one 60

MM = 306.32 g/mol
C₁₇H₁₄N₄O₂

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un vial de 5 mL, 102.0 mg (0.40 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-(4-hydroxyphényl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **7** sont dissous dans 3.0 mL de 1,4-dioxane pour analyse, puis sont ajoutés 37.0 μ L (0.48 mmol, 1.2 équiv) de 2-pyrrolidinone, 110.0 mg (0.79 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 5.0 mg (0.02 mmol, 0.05 équiv) de diacétate de palladium (II) et 23.0 mg (0.04 mmol, 0.1 équiv) de Xantphos. Le mélange réactionnel est porté à 140°C sous irradiations micro-ondes pendant 60 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM/MeOH, 99/01).

Rendement : 93%

Aspect : solide rosâtre.

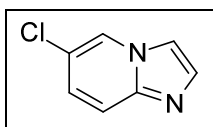
Point de fusion : > 268°C.

IR (ATR-Diamond ν cm⁻¹) : 3423 (OH), 1665 (NC=O), 1260 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.11 - 2.19 (m, 2H, **H_{py}**), 2.60 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, **H_{py}**), 4.03 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, **H_{py}**), 6.92 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, **H_{ph}**), 8.30 (s, 1H, **H₈**), 8.37 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, **H_{ph}**), 9.50 (s, 2H, **H₆** et **H₄**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 17.0 (CH₂), 31.6 (CH₂), 47.2 (CH₂), 115.2 (2CH), 120.0 (CH), 127.7 (CH), 129.8 (2CH), 134.7 (Cq), 139.6 (Cq), 144.3 (Cq), 146.4 (Cq), 159.8 (CH), 160.1 (Cq), 160.7 (Cq), 174.8 (CO).

HRMS (ESI-MS) : C₁₇H₁₄N₄O₂, calculée m/z 307.11895 [M+H]⁺, trouvée m/z 307.11904 [M+H]⁺.

6-Chloroimidazo[1,2-a]pyridine 61

MM = 152.58 g/mol
C₇H₅ClN₂

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, 2.96 mL (46.66 mmol, 2.0 équiv) d'une solution aqueuse de chloroacétaldéhyde (50%) et 1.96 g (23.33 mmol, 1.0 équiv) d'hydrogénocarbonate de sodium sont additionnés à une solution de 3.0 g (23.33 mmol, 1.0 équiv) de 2-amino-5-chloropyridine **L140** dans 30 mL d'éthanol pour analyse. La solution est chauffée à reflux pendant 26h. Le milieu est refroidi puis concentré sous pression réduite. Le résidu est ensuite repris avec 20 mL de DCM et lavé avec de l'eau (3 x 5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée puis purifiée sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant, AcOEt/EP, 3/7) pour conduire au produit **61**.

N° CAS : [6188-25-6].

Rendement : 76%.

Aspect : solide jaune.

Point de fusion : 86 - 87°C.

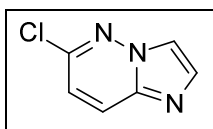
IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 710 (C-Cl).

RMN ¹H (250 MHz, MeOD) δ : 7.28 (dd, 1H, *J* = 2.0, 9.6 Hz, **H**₇), 7.53 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, **H**₈), 7.60 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, **H**₂ ou **H**₃), 7.85 (s, 1H, **H**₅), 8.62 - 8.64 (m, 1H, **H**₂ ou **H**₃).

RMN ¹³C (62,9 MHz, MeOD) δ : 115.0 (CH), 117.9 (CH), 121.8 (Cq), 125.9 (CH), 127.6 (CH), 134.2 (CH), 144,7 (Cq).

MS (Ionspray) *m/z* : 153.0 ³⁵Cl [M+H]⁺.
155.0 ³⁷Cl [M+H]⁺

¹⁴⁸ (a) Buckley, G. M.; Fosbeary, R.; Fraser, J. L.; Gowers, L.; Higuero, A. P.; James, L. A.; Jenkins, K.; Mack, S. R.; Morgan, T.; Parry, D. M.; Pitt, W. R.; Rausch, O.; Richard, M. D.; Sabin, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3656.

6-Chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine 62

MM = 153.57 g/mol
C₆H₄ClN₃

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, 4.90 mL (62.24 mmol, 4.0 équiv) d'une solution aqueuse de chloroacétaldéhyde (50%) et 1.42 g (16.98, 1.1 équiv) d'hydrogénocarbonate de sodium sont additionnés à une solution de 2.0 g (15.43 mmol, 1.0 équiv) de 2-amino-6-chloropyridazine **L141** dans 30 mL d'éthanol pour analyse. La solution est chauffée à reflux pendant 24h, puis le milieu réactionnel est refroidi et concentré. Le résidu obtenu est ensuite repris avec 60 mL du DCM et lavé avec de l'eau (3 X 10 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis purifiée par colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant, AcOEt/EP 1/1), pour conduire au composé **62**.

N° CAS : [6775-78-6].

Rendement : 70%

Aspect : solide jaune.

Point de fusion : 114 - 115°C [Litt.¹⁴⁸ 115°C]

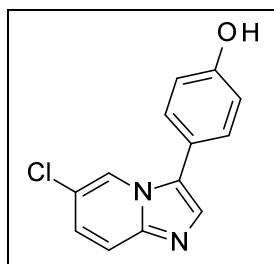
IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 685 (C-Cl).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.02 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, **H**₇), 7.76 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz, **H**₃), 7.89 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, **H**₈), 7.91 (s, 1H, **H**₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 117.2 (CH), 118.8 (CH), 127.8 (CH), 134.5 (CH), 137.5 (Cq), 146.8 (Cq).

MS (Ionspray) *m/z* : 154.0 ³⁵Cl [M+H]⁺
156.0 ³⁷Cl [M+H]⁺

¹⁴⁸ (c) Stanovnik, B.; Tisler, M.; *Tetrahedron*, **1967**, 23, 387.

6-Chloro-3-(4-hydroxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine 63

MM = 244.68 g/mol
C₁₃H₉ClN₂O

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 108.0 mg (0.71 mmol, 1.0 équiv) de 6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine **61** dans 2 mL de 1,4-dioxane et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 184.0 mg (1.06 mmol, 1.5 équiv) de 4-bromophénol, 196.0 mg (1.42 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 19.0 mg (0.071 mmol, 0.1 équiv) de triphénylphosphine. Après 20 minutes d'agitation sous argon, 8.0 mg (0.035 mmol, 0.05 équiv) d'acétate de palladium sont ajoutés, puis le mélange réactionnel est porté à 130°C sous irradiations micro-ondes pendant 1h. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : EP/AE, 4/6).

Rendement : 81%.

Aspect : solide jaunâtre.

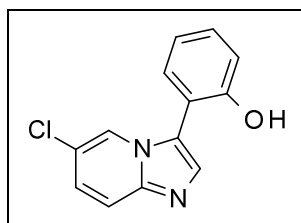
Point de fusion : 181 - 182°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3377 (OH), 1246 (CO).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.93 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, **H_{ph}**), 7.26 (dd, 1H, *J* = 1.4, 9.5 Hz, **H₇**), 7.44 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, **H_{ph}**), 7.64 - 7.67 (m, 2H, **H₅** et **H₈**), 8.44 (s, 1H, **H₂**), 9.84 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 116.7 (2CH), 118.3 (CH), 188.6 (Cq), 119.7 (Cq), 121.6 (CH), 124.6 (Cq), 126.2 (CH), 129.4 (2CH), 132.5 (CH), 143.3 (Cq), 157.7 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₃H₉³⁵ClN₂O, calculée *m/z* 245.04762 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 245.04732 [M+H]⁺.

6-Chloro-3-(2-hydroxyphényl)imidazo[1,2-a]pyridine 64

MM = 244.68 g/mol
C₁₃H₉ClN₂O

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 108.0 mg (0.71 mmol, 1.0 équiv) de 6-chloroimidazo[1,2-a]pyridine **61** dans 2 mL de 1,4-dioxane et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 349 μ L (1.06 mmol, 1.5 équiv) de 2-bromophénol, 196.0 mg (1.42 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 19.0 mg (0.071 mmol, 0.1 équiv) de triphénylphosphine. Après 20 minutes d'agitation sous argon, 8.0 mg (0.035 mmol, 0.05 équiv) d'acétate de palladium sont ajoutés, puis le mélange réactionnel est porté à 130°C sous irradiations micro-ondes pendant 1h. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : EP/AE, 4/6).

Rendement : 69%.

Aspect : solide blanchâtre.

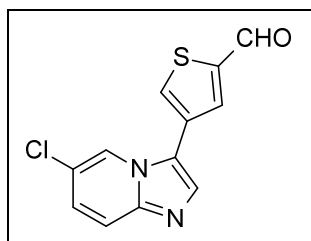
Point de fusion : 163 - 164°C.

IR (ATR-Diamond ν cm⁻¹) : 3353 (OH), 1148 (CO).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.96 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, **H_{ph}**), 7.04 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, **H_{ph}**), 7.03 - 7.37 (m, 3H, **H_{ph}** et **H₇**), 7.68 - 7.70 (m, 2H, **H₅** et **H₈**), 8.03 (s, 1H, **H₂**), 10.17 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 115.0 (Cq), 116.0 (CH), 117.8 (CH), 118.6 (Cq), 119.5 (CH), 123.8 (CH), 124.3 (Cq), 124.6 (CH), 130.3 (CH), 131.5 (CH), 133.5 (CH), 143.3 (Cq), 154.9 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₃H₉³⁵ClN₂O, calculée *m/z* 245.04762 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 245.04753 [M+H]⁺.

6-Chloro-3-[3-(5-formyl)thiényl]imidazo[1,2-a]pyridine 65

MM = 262.71 g/mol
C₁₂H₇ClN₂OS

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 108.0 mg (0.71 mmol, 1.0 équiv) de 6-chloroimidazo[1,2-a]pyridine **61** dans 2 mL de 1,4-dioxane et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 203.0 mg (1.06 mmol, 1.5 équiv) de 4-bromo-2-formylthiophène, 196.0 mg (1.42 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 19.0 mg (0.071 mmol, 0.1 équiv) de triphénylphosphine. Après 20 minutes d'agitation sous argon, 8.0 mg (0.035 mmol, 0.05 équiv) d'acétate de palladium sont ajoutés, puis le mélange réactionnel est porté à 130°C sous irradiations micro-ondes pendant 1h. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : EP/AE, 3/7).

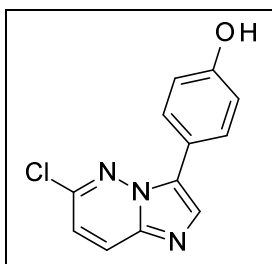
Rendement : 76%.

Aspect : solide brun.

Point de fusion : 158 - 159°C.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.37 (dd, 1H, *J* = 1.9, 9.6 Hz, **H₇**), 7.71 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, **H₈**), 7.98 (s, 1H, **H₅**), 8.47 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, **H_{th}**), 8.54 (s, 1H, **H₂**), 8.72 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, **H_{th}**), 10.02 (s, 1H, **CHO**).

RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 118.2 (CH), 120.4 (Cq), 120.8 (Cq), 122.7 (CH), 125.9 (CH), 129.6 (Cq), 131.75 (CH), 133.9 (CH), 137.0 (CH), 134.8 (Cq), 134.9 (Cq), 184.3 (CH).

6-Chloro-3-(4-hydroxyphényl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine 66

MM = 245.66 g/mol
C₁₂H₈ClN₃O

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 110.0 mg (0.72 mmol, 1.0 équiv) de 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **62** dans 2 mL de 1,4-dioxane et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 186.0 mg (1.07 mmol, 1.5 équiv) de 4-bromophénol, 198.0 mg (1.43 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 19.0 mg (0.071 mmol, 0.1 équiv) de triphénylphosphine. Après 20 minutes d'agitation sous argon, 8.0 mg (0.035 mmol, 0.05 équiv) d'acétate de palladium sont ajoutés, puis le mélange réactionnel est porté à 130°C sous irradiations micro-ondes pendant 1h. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : EP/AE, 4/6).

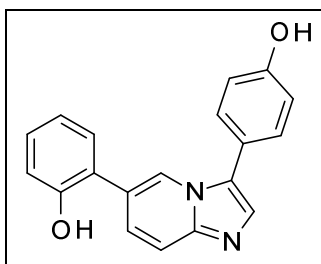
Rendement : 71%.

Aspect : solide jaune.

Point de fusion : 171 - 172°C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.19 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, **H₇**), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 7.64 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, **H_{ph}**), 7.72 (s, 1H, **H₂**), 8.10 (s, 1H, **OH**), 8.20 (d, 1H, *J* = 9.6, **H₈**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 112.4 (CH), 117.5 (CH), 117.7 (Cq), 123.4 (2CH), 128.2 (CH), 131.9 (Cq), 132.7 (2CH), 136.6 (Cq), 152.1 (Cq), 159.6 (Cq).

3-(4-Hydroxyphényl)-6-(2-hydroxyphényl)imidazo[1,2-a]pyridine 67

MM = 302.33 g/mol
C₁₉H₁₄N₂O₂

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 102.0 mg (0.42 mmol, 1.0 équiv) de 6-chloro-3-(4-hydroxyphényl)imidazo[1,2-a]pyridine **63** dans 2 mL de 1,4-dioxane et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 69.0 mg (0.5 mmol, 1.2 équiv) d'acide 2-hydroxyphénylboronique, 116.0 mg (0.84 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 24.0 mg (0.021 mmol, 0.05 équiv) de tetrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 75 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM/MeOH, 97/03).

Rendement : 56%

Aspect : solide blanc.

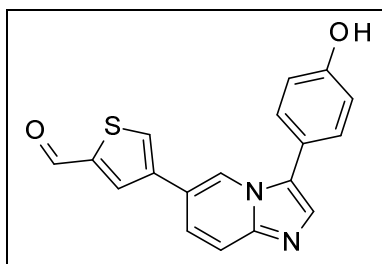
Point de fusion : 204 - 206°C

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3370 (OH), 1266 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.87 - 6.97 (m, 4H, **H_{ph}**), 7.19 - 7.21 (m, 1H, **H_{ph}**), 7.38 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, **H₇**), 7.43 - 7.48 (m, 3H, **H_{ph}**), 7.57 - 7.63 (m, 2H, **H₈+H₅**), 8.61 (s, 1H, **H₂**), 9.79 (s, 2H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 116.0 (2CH), 116.1 (CH), 116.5 (CH), 119.4 (Cq), 119.6 (CH), 122.5 (CH), 123.0 (Cq), 123.6 (Cq), 125.5 (Cq), 126.2 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (2CH), 130.0 (CH), 131.7 (CH), 143.9 (Cq), 154.4 (Cq), 157.4 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₉H₁₄N₂O₂, calculée m/z 303.11280 (M+H), trouvée m/z 303.11293 (M+H).

6-[3-(5-Formyl)thiényl]-3-(4-hydroxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine 68

MM = 320.36 g/mol
C₁₈H₁₂N₂O₂S

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 ml, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 102.0 mg (0.42 mmol, 1.0 équiv) de 6-chloro-3-(4-hydroxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **63** dans 2 ml de 1,4-dioxane et 1 ml d'éthanol pour analyse, avec 79 mg (0.5 mmol, 1.2 équiv) d'acide 5-formyl-3-thiophène boronique **L130**, 116 mg (0.84 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 25 mg (0.021 mmol, 0.05 équiv) de tetrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 75 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM/MeOH, 98/02), suivi d'un lavage avec un minimum d'éthanol.

Rendement : 51%

Aspect : solide jaune.

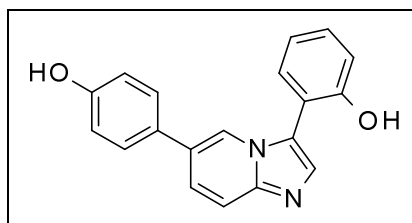
Point de fusion : 159 - 160°C

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3399 (OH), 1690 (C=O), 1182 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.96 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 7.65 - 7.73 (m, 3H, **H_{th}+H₇+H₈**), 8.50 - 8.51 (m, 2H, **H₅+H_{th}**), 8.68 (s, 1H, **H₂**), 9.79 (s, 1H, **OH**), 9.97 (s, 1H, **CHO**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 116.1 (2CH), 117.7 (CH), 119.1 (Cq), 120.0 (Cq), 120.5 (CH), 123.4 (CH), 126.1 (Cq), 129.4 (2CH), 130.9 (CH), 132.3 (CH), 136.2 (CH), 139.1 (Cq), 144.0 (Cq), 144.1 (Cq), 157.5 (Cq), 184.3 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₁₈H₁₂N₂O₂S, calculée *m/z* 321.06941 (M+H), trouvée *m/z* 321.06924 (M+H).

3-(Hydroxyphényl)-6-(4-hydroxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine 69

MM = 302.33 g/mol
C₁₉H₁₄N₂O₂

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 ml, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 102.0 mg (0.42 mmol, 1.0 équiv) de 6-chloro-(2-hydroxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **64** dans 2 ml de 1,4-dioxane et 1 ml d'éthanol pour analyse, avec 69.0 mg (0.5 mmol, 1.2 équiv) d'acide 2-hydroxyphénylboronique, 116.0 mg (0.84 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 24.0 mg (0.021 mmol, 0.05 équiv) de tetrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est chauffé à 150°C pendant 75 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM/MeOH, 97/03), suivi d'un lavage avec un minimum d'éthanol.

Rendement : 50%

Aspect : solide blanc.

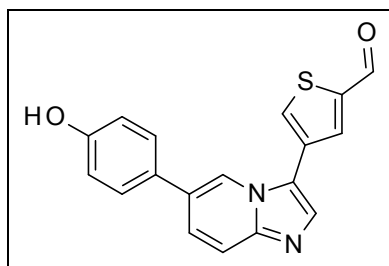
Point de fusion : 196 - 198°C

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3370 (OH), 1221 (CO).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.84 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{ph}), 6.97 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H_{ph}), 7.04 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, H₇), 7.30 - 7.70 (m, 7H, H_{ph}+H₅+H₈), 8.01 (s, 1H, H₂), 9.63 (s, 1H, OH), 10.10 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 115.7 (Cq), 115.9 (2CH), 116.1 (CH), 116.9 (CH), 119.6 (CH), 121.8 (CH), 123.9 (Cq), 124.0 (CH), 124.9 (Cq), 127.6 (Cq), 127.7 (2CH), 130.0 (CH), 131.6 (CH), 132.9 (CH), 144.0 (Cq), 154.9 (Cq), 157.2 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₉H₁₄N₂O₂, calculée *m/z* 303.11280 (M+H), trouvée *m/z* 303.11269 (M+H).

3-[3-(5-Formyl)thiényl]-6-(4-hydroxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine 70

MM = 320.36 g/mol
C₁₈H₁₂N₂O₂S

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 102.0 mg (0.39 mmol, 1.0 équiv) de 6-chloro-3-[3-(5-formyl)thiényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine **65** dans 2 mL de 1,4-dioxane et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 65.0 mg (0.47 mmol, 1.2 équiv) d'acide 4-hydroxyphénylboronique, 108.0 mg (0.78 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium et 23.0 mg (0.02 mmol, 0.05 équiv) de tetrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 75 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM/MeOH, 97/03).

Rendement : 53%

Aspect : solide jaunâtre.

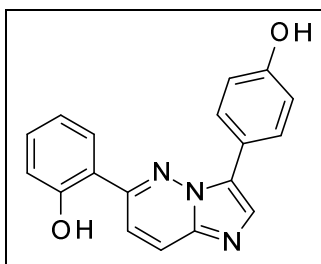
Point de fusion : 167 - 169°C

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3364 (OH), 1695 (C=O), 1269 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.87 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 7.55 - 7.62 (m, 3H, **H_{ph}+H₇**), 7.70 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, **H₈**), 7.91 (s, 1H, **H₅**), 8.50 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, **H_{th}**), 8.58 (s, 2H, **H_{th}+H₂**), 9.65 (s, 1H, **OH**), 10.03 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, **CHO**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 115.8 (2CH), 117.4 (CH), 120.1 (CH), 120.3 (Cq), 125.1 (CH), 126.6 (Cq), 128.2 (2CH), 130.4 (Cq), 131.1 (CH), 133.5 (CH), 137.2 (CH), 143.9 (Cq), 144.6 (Cq), 157.3 (Cq), 157.5 (Cq), 184.4 (CH).

HRMS (ESI-MS) : C₁₈H₁₂N₂O₂S, calculée *m/z* 321.06922 (M+H), trouvée *m/z* 321.06941 (M+H).

3-(4-Hydroxyphényl)-6-[(4-hydroxyphényl)]imidazo[1,2-*b*]pyridazine 71

MM = 303.31 g/mol
C₁₈H₁₃N₃O₂

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 104.0 mg (0.43 mmol, 1.0 équiv) de 6-chloro-3-(4-hydroxyphényl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine **66** dans 2 mL de toluène anhydre et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 88.0 mg (0.51 mmol, 1.2 équiv) d'acide 2-hydroxyphénylboronique, 117.0 mg (0.85 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 23.0 mg (0.084 mmol, 0.2 équiv) de triphénylphosphine et 10.0 mg (0.043 mmol, 0.1 équiv) de diacétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 3 heures. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM/MeOH, 95/05).

Rendement : 50%

Aspect : solide brun.

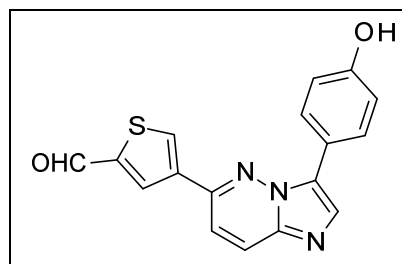
Point de fusion : 256 - 257°C

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 3367 (OH), 1268 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.86 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, **H_{ph}**), 6.94 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, **H_{ph}**), 7.11 - 7.18 (m, 2H, **H_{ph}+H₇**), 7.26 - 7.30 (m, 3H, **H_{ph}**), 7.60 - 7.64 (m, 3H, **H_{ph}** et **H₂**), 8.08 (s, 1H, **OH**), 8.14 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz, **H₈**), 9.63 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 111.7 (CH), 116.0 (CH), 117.4 (CH), 119.5 (CH), 120.5 (2CH), 126.8 (Cq), 128.5 (CH), 128.6 (Cq), 130.2 (CH), 130.5 (2CH), 133.0 (CH), 135.8 (Cq), 137.0 (Cq), 151.7 (Cq), 154.2 (Cq), 159.7 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₈H₁₃N₃O₂, calculée m/z 304.10820 (M+H), trouvée m/z 304.10805 (M+H).

6-[3-(5-Formyl)thiényl]-3-(4-hydroxyphényl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine 72

MM = 321.35 g/mol
 $C_{17}H_{11}N_3O_2S$

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 104.0 mg (0.43 mmol, 1.0 équiv) de 6-chloro-3-(4-hydroxyphényl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine **66** dans 2 mL de toluène anhydre et 1 mL d'éthanol pour analyse, avec 80.0 mg (0.51 mmol, 1.2 équiv) d'acide 5-formyl-3-thiénylboronique **L130**, 117.0 mg (0.85 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de potassium, 23.0 mg (0.084 mmol, 0.2 équiv) de triphénylphosphine et 10.0 mg (0.043 mmol, 0.1 équiv) de diacétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 3 heures. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM/MeOH, 95/05).

Rendement : 51%

Aspect : solide brun

Point de fusion : 221 - 222°C

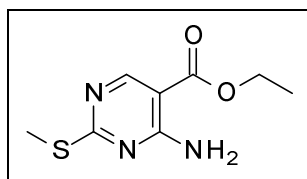
IR (ATR-Diamond $v\text{ cm}^{-1}$) : 3395 (OH), 1667 (C=O), 1284 (C-O).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.11 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz, **H₇**), 7.37 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, **H_{ph}**), 7.66 (s, 1H, **H_{th}**), 7.85 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, **H_{ph}**), 8.05 (s, 1H, **H_{th}**), 8.16 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz, **H₈**), 8.46 (s, 1H, **H₂**), 8.49 (s, 1H, **OH**), 9.98 (s, 1H, **CHO**).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 111.1 (CH), 117.4 (CH), 121.6 (2CH), 127.7 (2CH), 128.6 (CH), 130.5 (CH), 131.2 (Cq), 133.1 (CH), 136.1 (Cq), 137.0 (Cq), 141.8 (Cq), 144.0 (Cq), 152.7 (Cq), 159.5 (Cq), 184.2 (CH).

HRMS (ESI-MS) : $C_{17}H_{11}N_3O_2S$, calculée m/z 322.06456 (M+H), trouvée m/z 322.06447 (M+H).

4-Amino-2-méthylsulfanylpyrimidine-5-carboxylate d'éthyle 73



MM = 213.26 g/mol
C₈H₁₁N₃O₂S

Mode opératoire :

A 200 mL de THF, sont ajoutés 15.0 g (65 mmol, 1.0 équiv) de 4-chloro-2-(méthylthio)pyrimidine-5-carboxylate d'éthyle **L148** ainsi que 25 mL de triéthylamine suivie de 35 mL d'hydroxyde d'ammonium. Après 1h30 d'agitation à température ambiante, sont rajoutés 30 mL d'hydroxyde d'ammonium puis le mélange est remis sous agitation pendant 1h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite puis le résidu ainsi obtenu est fractionné entre l'acétate d'éthyle et une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est lavée à la saumure, séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Au solide résultant sont additionnés de l'acétate d'éthyle et de l'hexane, enfin le produit **78** est collecté par filtration.

N° CAS : [776-53-4].

Rendement : 80%.

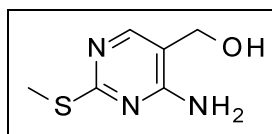
Aspect : solide blanc.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.33 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, **CH₃**), 2.47 (s, 3H, **SCH₃**), 4.27 (q, 2H, *J* = 7.1, 14.2 Hz, **CH₂**), 5.75 (sl, 1H, **NH₂**), 7.80 (sl, 1H, **NH₂**), 8.66 (s, 1H, **H_{pm}**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.2 (CH₃), 14.4 (CH₃), 61.1 (CH₂), 101.2 (Cq), 159.0 (CH), 161.9 (Cq), 166.5 (Cq), 176.2 (Cq).

MS (Ionspray) *m/z* : 214.0 [M+H]⁺.

²⁵ Booth, R. J.; Dobrusin, E. M.; Josyula, V. P. V. N.; McNamara, D. J.; Toogood, P. L. PCT Int. Appl. WO 2001055147, *Chem. Abstr.* **2001**, 135, 152817.

(4-Amino-2-méthylsulfanylpurimidin-5-yl)méthanol 74

MM = 171.22 g/mol
C₆H₉N₃OS

Mode opératoire :

A une solution de 10.99 g (51 mmol, 1.0 équiv) de 4-amino-2-méthylsulfanylpurimidine-5-carboxylate d'éthyle **73** dans 200 mL de THF, est ajouté goutte à goutte, à température ambiante, une suspension de 3.14 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans 200 mL de THF. Après 30 minutes, le mélange est refroidi à 0°C puis de l'isopropanol est versé jusqu'à disparition du dégagement gazeux. La réaction est arrêtée avec 12 mL d'eau, 12 mL d'une solution de soude à 15% et enfin 40 mL d'eau sont rajoutées. Le mélange biphasique est agité à température ambiante pendant 1h, puis filtré. Un solide blanc est récupéré, lavé avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Le filtrat est évaporé et le résidu ainsi obtenu est lavé deux fois avec 20 mL d'un mélange hexane/acétate d'éthyle 3/1 et une dernière fois avec 10 mL d'hexane. Le solide est dissous dans 30 mL d'acétate d'éthyle puis la solution est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner le produit **74**.

N° CAS : [770-31-0].

Rendement : 70%.

Aspect : solide blanc.

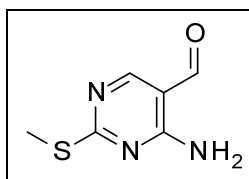
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.39 (s, 3H, **SCH₃**), 4.28 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz, **CH₂**), 5.05 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz, **OH**), 6.69 (sl, 2H, **NH₂**), 7.88 (s, 1H, **H_{pm}**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.1 (CH₃), 57.5 (CH₂), 112.9 (Cq), 152.8 (CH), 161.2 (Cq), 168.6 (Cq).

MS (Ionspray) *m/z* : 172.0 [M+H]⁺.

²³ Booth, R. J.; Dobrusin, E. M.; Josyula, V. P. V. N.; McNamara, D. J.; Toogood, P. L. PCT Int. Appl. WO 2001055147, *Chem. Abstr.* **2001**, 135, 152817.

4-Amino-2-méthylsulfanylpyrimidine-5-carbaldéhyde **75**



MM = 169.21 g/mol
C₆H₇N₃OS

Mode opératoire :

A une solution de 6.17 g (36 mmol, 1.0 équiv) de 4-amino-2-méthanesulfanylpyrimidin-5-yl)-méthanol **74** dans 700 mL de chloroforme, sont ajoutés 25.06 g (0.288 mol, 8.0 équiv) de dioxyde de manganèse. La suspension est agitée à température ambiante pendant une nuit. Elle est ensuite filtrée sur célite puis le résidu est lavé avec 200 mL de chloroforme. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour obtenir le produit **75**.

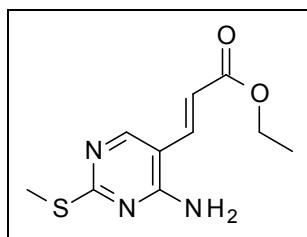
Rendement : 100%.

Aspect : solide blanc.

Point de fusion : 186 - 187°C [Litt.²³ 183 - 184°C]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.52 (s, 3H, **SCH₃**), 5.75 (s, 1H, **NH₂**), 8.17 (s, 1H, **NH₂**), 8.39 (s, 1H, **H_{pm}**), 9.75 (s, 1H, **CHO**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.4 (CH₃), 109.5 (Cq), 160.5 (Cq), 163.0 (CH), 177.8 (Cq), 190.8 (CHO).

(E)-3-(4-Amino-2-méthylsulfanylpyrimidin-5-yl)prop-2-énoate d'éthyle 76

MM = 239.30 g/mol
C₁₀H₁₃N₃O₂S

Mode opératoire :

A température ambiante, sont ajoutés à une solution de 6.09 g (36 mmol, 1.0 équiv) de 4-amino-2-méthanesulfanylpyrimidine-5-carboxaldéhyde **75** dans 150 mL de THF, 16.37 g (47 mmol, 1.3 équiv) de (carbéthoxyméthylène)triphénylphosphorine. Le mélange est porté à reflux pendant 3h puis laissé une nuit sous agitation à température ambiante. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite et le produit **76** est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : EP/AE, 7/3).

Rendement : 61%.

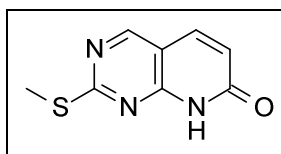
Aspect : solide jaunâtre.

Point de fusion : 108 - 109°C [Litt.²³ 108°C]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.33 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, **CH₃**), 2.52 (s, 3H, **SCH₃**), 4.23 (q, 2H, *J* = 7.1, 14.2 Hz, **CH₂**), 5.30 (sl, 2H, **NH₂**), 6.30 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, **CH**), 7.52 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, **CH**), 8.27 (s, 1H, **H_{pm}**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.2 (CH₃), 14.5 (CH₃), 61.0 (CH₂), 108.1 (Cq), 119.0 (CH), 136.5 (CH), 155.5 (CH), 160.1 (Cq), 166.7 (Cq), 173.3 (Cq).

MS (Ionspray) *m/z* : 240.0 [M+H]⁺.

2-Méthylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one 77

MM = 193.23 g/mol
C₈H₇N₃OS

Mode opératoire :

A une solution de 5.25 g (22 mmol, 1.0 équiv) de (*E*)-3-(4-amino-2-méthylsulfanylpyrimidin-5-yl)prop-2-énoate d'éthyle **76**, dans 40 mL du *N,N*-diisopropyléthylamine, sont ajoutés, à température ambiante, 5.57 mL (38 mmol, 1.7 équiv) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène. Le mélange est porté à reflux pendant 15h puis laissé sous agitation jusqu'au retour à température ambiante. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le produit **77** est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (gradient d'éluant : EP/AE, 5/5 à l'AE).

Rendement : 50%.

Aspect : solide blanc.

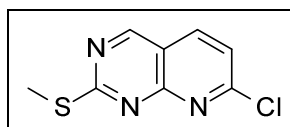
Point de fusion : 270 - 271°C [Litt.²³ 269 - 271°C]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.55 (s, 3H, **SCH**₃), 6.48 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, **H**₅), 7.87 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, **H**₆), 8.84 (s, 1H, **H**₄), 12.36 (s, 1H, **NH**).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.6 (CH₃), 108.9 (Cq), 122.3 (CH), 137.2 (CH), 154.4 (Cq), 156.5 (CH), 163.0 (Cq), 171.8 (Cq).

MS (Ionspray) *m/z* : 194.0 [M+H]⁺.

7-Chloro-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 78



MM = 211.67 g/mol
C₈H₆ClN₃S

Mode opératoire :

A 2.11 g (22 mmol, 1.0 équiv) de 2-méthanesulfanyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one **77**, sont ajoutés, à température ambiante, 20 mL d'oxychlorure de phosphore. La suspension est ensuite portée à reflux pendant 1h. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est amené à 0°C au moyen d'un bain de glace puis il est solubilisé dans 20 mL d'acétate d'éthyle. Le tout est versé dans un mélange eau/glace sans aucune basification. Après retour à température ambiante, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 X 10 mL), la phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur gel de silice flash (éluant : EP/AE, 7/3).

Rendement : 67%.

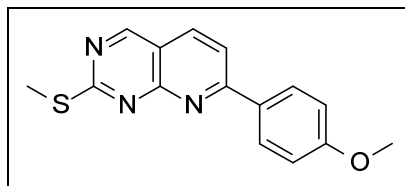
Aspect : solide brun claire.

Point de fusion : 202 - 203°C [Litt.²³ 201 - 203°C]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.63 (s, 3H, **SCH**₃), 7.71 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, **H**₅), 8.58 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, **H**₆), 9.50 (s, 1H, **H**₄).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.9 (CH₃), 115.8 (Cq), 123.5 (CH), 141.1 (CH), 157.2 (Cq), 157.6 (Cq), 162.3 (CH), 173.4 (Cq).

MS (Ionspray) *m/z* : 212.0 [M+H]⁺.

7-(4-Méthoxyphényl)-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 79

M = 283.35 g/mol
C₁₅H₁₃N₃OS

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, 102.0 mg (0.48 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **78** sont dissous dans 6 mL de toluène anhydre et 3 mL d'éthanol pour analyse. A ce mélange sont ajoutés 77.0 mg (0.50 mmol, 1.05 équiv) d'acide 4-méthoxyphénylboronique, 103.0 mg (0.96 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de sodium et 28.0 mg (0.024 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant une nuit. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : EP/AE, 5/5).

Rendement : 73%.

Aspect : solide jaune.

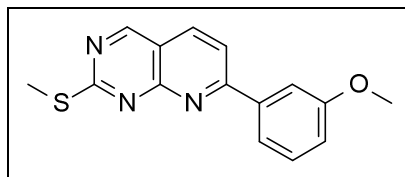
Point de fusion : 289 - 291°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 1173 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.73 (s, 3H, **SCH₃**), 3.85 (s, 3H, **OCH₃**), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, **H_{ph}**), 7.83 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, **H₅**), 8.11 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, **H₆**), 8.19 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, **H_{ph}**), 9.05 (s, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.7 (CH₃), 55.6 (CH₃), 114.4 (2CH), 115.5 (Cq), 119.1 (CH), 130.1 (2CH), 130.4 (Cq), 137.1 (CH), 158.9 (Cq), 160.4 (CH), 162.3 (Cq), 164.6 (Cq), 173.9 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₅H₁₃N₃OS, calculée m/z 284.08521 [M+H]⁺, trouvée m/z 284.08558 [M+H]⁺.

7-(3-Méthoxyphényl)-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **80**

MM = 283.35 g/mol
 $C_{15}H_{13}N_3OS$

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, 87.0 mg (0.41 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **78** sont dissous dans 6 mL de toluène anhydre et 3 mL d'éthanol pour analyse. A ce mélange sont ajoutés 66.0 mg (0.43 mmol, 1.05 équiv) d'acide 3-méthoxyphénylboronique, 88.0 mg (0.82 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de sodium et 24.0 mg (0.02 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le tout est chauffé à 100°C pendant une nuit. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : EP/AE, 5/5).

Rendement : 63%.

Aspect : solide rougeâtre.

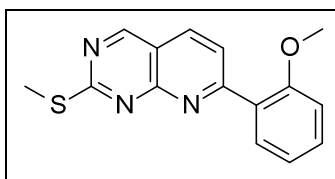
Point de fusion : 287 - 288°C.

IR (ATR-Diamond ν cm^{-1}) : 1161 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.71 (s, 3H, **SCH₃**), 3.84 (s, 3H, **OCH₃**), 6.98 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, **H_{ph}**), 7.08 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, **H_{ph}**), 7.41 (td, 1H, $J = 1.7, 8.3$ Hz, **H_{ph}**), 7.97 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, **H_{ph}**), 7.99 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, **H₅**), 8.09 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, **H₆**), 9.11 (s, 1H, **H₄**).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.6 (CH₃), 55.6 (CH₃), 111.4 (CH), 115.5 (Cq), 121.2 (CH), 124.5 (CH), 127.9 (Cq), 131.7 (CH), 132.2 (CH), 135.5 (CH), 157.4 (Cq), 158.6 (Cq), 160.5 (CH), 164.9 (Cq), 173.2 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : $C_{15}H_{13}N_3OS$, calculée m/z 284.08521 $[M+H]^+$, trouvée m/z 284.08557 $[M+H]^+$.

7-(2-Méthoxyphényl)-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 81

MM = 283.35 g/mol
C₁₅H₁₃N₃OS

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, 87.0 mg (0.41 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **78** sont dissous dans 6 mL de toluène anhydre et 3 mL d'éthanol pour analyse. A ce mélange sont ajoutés 66.0 mg (0.43 mmol, 1.05 équiv) d'acide 2-méthoxyphénylboronique, 88.0 mg (0.82 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de sodium et 24.0 mg (0.02 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le tout est chauffé à 100°C pendant une nuit. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : EP/AE, 6/4).

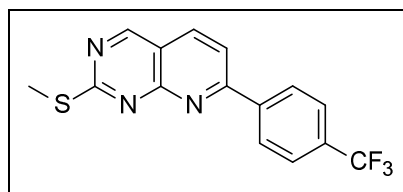
Rendement : 73%.

Aspect : solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.76 (s, 3H, **SCH₃**), 3.89 (s, 3H, **OCH₃**), 6.97 -7.07 (m, 1H, **H_{ph}**), 7.12 (td, 1H, *J* = 1.0, 7.5 Hz, **H_{ph}**), 7.46 (ddd, 1H, *J* = 1.8, 7.5, 8.3 Hz, **H_{ph}**), 7.96 -8.08 (m, 2H, **H_{ph}** + **H₅**), 8.14 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, **H₆**), 9.15 (s, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.6 (CH₃), 55.6 (CH₃), 111.4 (CH), 115.5 (Cq), 121.3 (CH), 124.5 (CH), 128.0 (Cq), 131.7 (CH), 132.3 (CH), 135.4 (CH), 157.4 (Cq), 158.6 (Cq), 160.5 (CH), 165.0 (Cq), 173.3 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₅H₁₃N₃OS, calculée *m/z* 284.0850 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 284.0854 [M+H]⁺.

2-Méthylsulfanyl-7-[4-(trifluorométhyl)phényl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **82**

M = 321.32 g/mol
C₁₅H₁₀F₃N₃S

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, 87.0 mg (0.41 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **78** sont dissous dans 6 mL de toluène anhydre et 3 mL d'éthanol pour analyse. A ce mélange sont ajoutés 82.0 mg (0.43 mmol, 1.05 équiv) d'acide 4-(trifluorométhyl)phénylboronique, 88.0 mg (0.82 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de sodium et 24.0 mg (0.02 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le tout est chauffé à 100°C pendant une nuit. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : EP/AE, 5/5).

Rendement : 68%.

Aspect : solide blanc.

Point de fusion : 270 - 272°C.

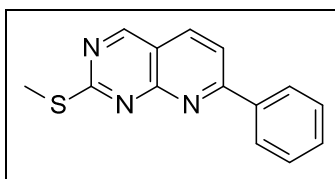
IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 793 (C-F).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.77 (s, 3H, **SCH₃**), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, **H_{ph}**), 7.95 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, **H₅**), 8.29 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, **H₆**), 8.34 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, **H_{ph}**), 9.20 (s, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.6 (CH₃), 115.9 (Cq), 119.6 (CH), 123.9 (Cq, *J*_{C-F} = 271 Hz), 125.8 (2CH, *J*_{C-F} = 4 Hz), 128.6 (2CH), 132.4 (Cq, *J*_{C-F} = 32 Hz), 137.8 (CH), 141.2 (Cq), 158.5 (Cq), 160.7 (CH), 163.4 (Cq), 174.5 (Cq).

RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ : - 62.80 (**CF₃**).

HRMS (ESI-MS) : C₁₅H₁₀F₃N₃S, calculée *m/z* 322.06203 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 322.06233 [M+H]⁺.

2-Méthylsulfanyl-7-phénylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 83

MM = 253.33 g/mol
C₁₄H₁₁N₃S

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, 88 mg (0.41 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **78** sont dissous dans 6 mL de toluène anhydre et 3 mL d'éthanol pour analyse. A ce mélange sont ajoutés 54.0 mg (0.43 mmol, 1.05 équiv) d'acide phénylboronique, 89.0 mg (0.84 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de sodium et 25.0 mg (0.02 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le tout est chauffé à 100°C pendant une nuit. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : EP/AE, 7/3).

Rendement : 69%.

Aspect : solide jaune.

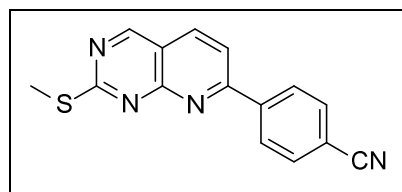
Point de fusion : 262 - 264°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 829 (C-S).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.74 (s, 3H, **SCH₃**), 7.49 - 7.51 (m, 3H, **H_{ph}**), 7.89 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, **H₅**), 8.19 - 8.21 (m, 3H, **H_{ph}** et **H₆**), 9.11 (s, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.7 (CH₃), 115.8 (Cq), 119.8 (CH), 128.5 (2CH), 129.1 (2CH), 131.1 (CH), 137.4 (CH), 138.1 (Cq), 158.8 (Cq), 160.7 (CH), 165.2 (Cq), 174.2 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₄H₁₁N₃S, calculée *m/z* 254.07495 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 254.07464 [M+H]⁺.

7-(4-Cyanophényl)-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 84

MM = 278.34 g/mol
C₁₅H₁₀N₄S

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, 93.0 mg (0.44 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **78** sont dissous dans 6 mL de toluène anhydre et 3 mL d'éthanol pour analyse. A ce mélange sont ajoutés 68.0 mg (0.46 mmol, 1.05 équiv) d'acide 4-cyanophénylboronique, 94.0 mg (0.88 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de sodium et 26.0 mg (0.022 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le tout est chauffé à 100°C pendant une nuit. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : EP/AE, 6/4).

Rendement : 73%.

Aspect : solide blanc.

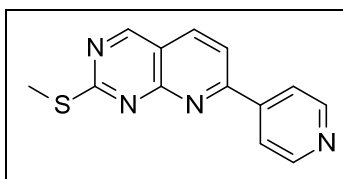
Point de fusion : 255 - 257°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 2223 (C≡N).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.75 (s, 3H, **SCH₃), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, **H_{ph}**), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, **H₅**), 8.29 - 8.34 (m, 3H, **H_{ph}** et **H₆**), 9.19 (s, 1H, **H₄**).**

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.8 (CH₃), 114.4 (Cq), 116.2 (Cq), 118.5 (Cq), 119.6 (CH), 129.0 (2CH), 132.6 (2CH), 138.2 (CH), 142.1 (Cq), 158.6 (Cq), 161.0 (CH), 162.9 (Cq), 174.9 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₅H₁₀N₄S, calculée m/z 279.06989 [M+H]⁺, trouvée m/z 279.07007 [M+H]⁺.

2-Méthylsulfanyl-7-(4-pyridyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine 85

MM = 254.31 g/mol
C₁₃H₁₀N₄S

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, 93.0 mg (0.44 mmol, 1.0 équiv) de 7-chloro-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **78** sont dissous dans 6 mL de toluène anhydre et 3 mL d'éthanol pour analyse. A ce mélange sont ajoutés 57.0 mg (0.46 mmol, 1.05 équiv) d'acide 4-pyridylboronique, 94.0 mg (0.88 mmol, 2.0 équiv) de carbonate de sodium et 26.0 mg (0.022 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le tout est chauffé à 100°C pendant une nuit. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu ainsi obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : EP/AE, 6/4).

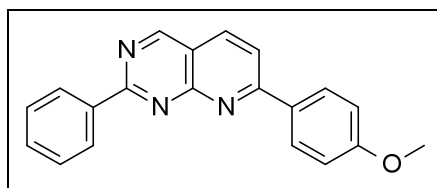
Rendement : 71%.

Aspect : solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.76 (s, 3H, **SCH₃**), 7.95 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, **H₅**), 8.07 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, **H_p**), 8.32 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, **H₆**), 8.80 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, **H_p**), 9.21 (s, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.6 (CH₃), 116.3 (Cq), 119.3 (CH), 122.0 (CH), 138.0 (2CH), 144.9 (Cq), 150.7 (2CH), 158.4 (Cq), 160.8 (CH), 162.4 (Cq), 174.7 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₁₃H₁₀N₄S, calculée *m/z* 255.0689 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 255.0698 [M+H]⁺.

7-(4-Méthoxyphényl)-2-phénylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 86

MM = 313.36 g/mol
C₂₀H₁₅N₃O

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 100.0 mg (0.36 mmol, 1.0 équiv) de 7-(4-méthoxyphényl)-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **79** dans 3 mL de DME pour analyse, avec 95.0 mg (0.78 mmol, 2.2 équiv) d'acide phénylboronique, 149.0 mg (0.78 mmol, 2.2 équiv) de thiophène-2-carboxylate de cuivre (I) et 21.0 mg (0.018 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 200°C sous irradiations micro-ondes pendant 1h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM).

Rendement : 79%.

Aspect : solide blanc grisâtre.

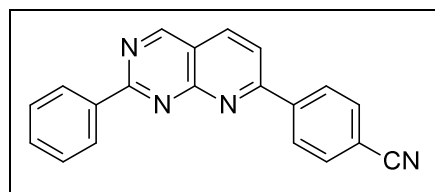
Point de fusion : 313 - 315°C.

IR (ATR-Diamond v cm⁻¹) : 1170 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.89 (s, 3H, OCH₃), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{ph}), 7.50 - 7.54 (m, 3H, H_{ph}), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₅), 8.24 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₆), 8.28 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{ph}), 8.70 - 8.73 (m, 2H, H_{ph}), 9.42 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 55.6 (CH₃), 114.5 (2CH), 117.0 (Cq), 120.2 (CH), 128.7 (2CH), 129.4 (2CH), 130.2 (2CH), 130.6 (Cq), 131.4 (CH), 136.7 (CH), 137.6 (Cq), 159.3 (Cq), 161.2 (CH), 162.4 (Cq), 164.8 (Cq), 165.1 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₂₀H₁₅N₃O, calculée m/z 314.12879 [M+H]⁺, trouvée m/z 314.12923 [M+H]⁺.

7-(4-Cyanophényl)-2-phénylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 87

MM = 308.34 g/mol
C₂₀H₁₂N₄

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 100.0 mg (0.36 mmol, 1.0 équiv) de 7-(4-cyanophényl)-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **84** dans 3 mL de DME pour analyse, avec 97.0 mg (0.79 mmol, 2.2 équiv) d'acide phénylboronique, 151.0 mg (0.79 mmol, 2.2 équiv) de thiophène-2-carboxylate de cuivre (I) et 21.0 mg (0.018 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 200°C sous irradiations micro-ondes pendant 1h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM).

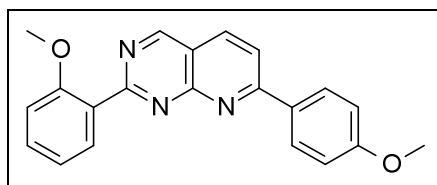
Rendement : 84%.

Aspect : solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.56 (s, 3H, **H_{ph}**), 7.85 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, **H_{ph}**), 8.05 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, **H₅**), 8.41 – 8.45 (m, 3H, **H₆**+ **H_{ph}**), 8.74 – 8.76 (m, 2H, **H_{ph}**), 9.56 (s, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 114.5 (Cq), 118.5 (Cq), 120.5 (CH), 128.8 (2CH), 129.0 (2CH), 129.5 (2CH), 131.8 (CH), 132.8 (2CH), 137.1 (Cq), 137.8 (CH), 142.1 (Cq), 158.9 (Cq), 161.7 (CH), 163.1 (Cq), 165.5 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₂₀H₁₂N₄, calculée *m/z* 309.1129 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 309.1136 [M+H]⁺.

2-(2-Méthoxyphényl)-7-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine 88

MM = 343.38 g/mol
 $C_{21}H_{17}N_3O_2$

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 100.0 mg (0.36 mmol, 1.0 équiv) de 7-(4-méthoxyphényl)-2-méthylsulfanylpurido[2,3-*d*]pyrimidine **79** dans 3 mL de DME pour analyse, avec 118.0 mg (0.78 mmol, 2.2 équiv) d'acide 2-méthoxyphénylboronique, 149.0 mg (0.78 mmol, 2.2 équiv) de thiophène-2-carboxylate de cuivre (I) et 21.0 mg (0.018 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 200°C sous irradiations micro-ondes pendant 1h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM).

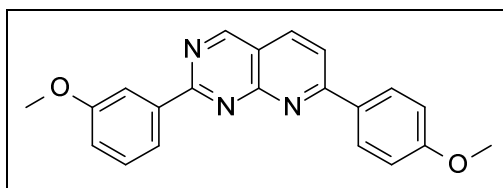
Rendement : 73%.

Aspect : solide jaune.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.90 (s, 6H, OCH_3), 7.03 - 7.12 (m, 4H, H_{ph}), 7.43 - 7.48 (m, 1H, H_{ph}), 7.92 (dt, 1H, $J = 1.8, 5.7$ Hz, H_{ph}), 8.02 (dd, 1H, $J = 2.2, 8.5$ Hz, H_5), 8.28 (dd, 1H, $J = 2.2, 8.5$ Hz, H_6), 8.32 (d, 2H, $J = 2.1, 8.9$ Hz, H_{ph}), 9.46 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H_4).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 55.4 (CH_3), 56.0 (CH_3), 111.7 (CH), 114.3 (2CH), 116.2 (Cq), 120.1 (CH), 120.6 (CH), 128.4 (Cq), 130.0 (2CH), 130.3 (CH), 131.2 (Cq), 132.3 (CH), 136.4 (CH), 157.9 (Cq), 158.8 (Cq), 160.4 (CH), 162.2 (Cq), 164.3 (Cq), 166.3 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : $C_{21}H_{17}N_3O_2$, calculée m/z 344.1386 $[M+H]^+$, trouvée m/z 344.1394 $[M+H]^+$.

2-(3-Méthoxyphényl)-7-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine 89

MM = 343.38 g/mol
C₂₁H₁₇N₃O₂

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 100.0 mg (0.36 mmol, 1.0 équiv) de 7-(4-méthoxyphényl)-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **79** dans 3 mL de DME pour analyse, avec 118.0 mg (0.78 mmol, 2.2 équiv) d'acide 3-méthoxyphénylboronique, 149.0 mg (0.78 mmol, 2.2 équiv) de thiophène-2-carboxylate de cuivre (I) et 21.0 mg (0.018 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 200°C sous irradiations micro-ondes pendant 1h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM).

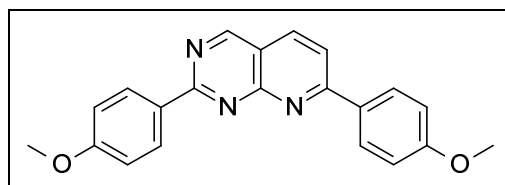
Rendement : 73%.

Aspect : solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.90 - 4.01 (m, 6H, OCH₃), 7.04 - 7.11 (m, 3H, H_{ph}), 7.26 - 7.35 (m, 1H, H_{ph}), 7.43 - 7.56 (m, 1H, H₅), 7.94 - 8.04 (m, 1H, H₆), 8.24 - 8.35 (m, 4H, H_{ph}), 9.41 - 9.46 (m, 1H, H₄).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 55.5 (CH₃), 55.7 (CH₃), 113.3 (CH), 114.4 (2CH), 117.0 (Cq), 118.4 (CH), 120.1 (CH), 122.0 (CH), 129.6 (CH), 130.1 (2CH), 130.5 (Cq), 136.7 (CH), 139.0 (Cq), 159.1 (Cq), 160.1 (Cq), 161.0 (CH), 162.3 (Cq), 164.7 (Cq), 164.8 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₂₁H₁₇N₃O₂, calculée m/z 344.1386 [M+H]⁺, trouvée m/z 344.1396 [M+H]⁺.

2,7-Di-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine 90

MM = 343.38 g/mol
C₂₁H₁₇N₃O₂

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 100.0 mg (0.36 mmol, 1.0 équiv) de 7-(4-méthoxyphényl)-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **79** dans 3 mL de DME pour analyse, avec 118.0 mg (0.78 mmol, 2.2 équiv) d'acide 4-méthoxyphénylboronique, 149.0 mg (0.78 mmol, 2.2 équiv) de thiophène-2-carboxylate de cuivre (I) et 21.0 mg (0.018 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 200°C sous irradiations micro-ondes pendant 1h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM).

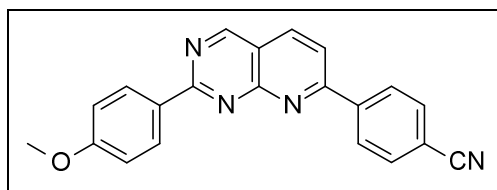
Rendement : 75%.

Aspect : solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.89 (d, 6H, *J* = 1.7 Hz, OCH₃), 7.03 (dd, 4H, *J* = 2.7, 8.8 Hz, H_{ph}), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H₅), 8.21 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H₆), 8.28 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{ph}), 8.69 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{ph}), 9.36 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 55.4 (CH₃), 55.4 (CH₃), 113.9 (2CH), 114.2 (2CH), 116.4 (Cq), 119.5 (CH), 129.9 (2CH), 130.0 (Cq), 130.4 (Cq), 131.0 (2CH), 136.5 (CH), 159.1 (Cq), 160.8 (CH), 162.1 (Cq), 162.3 (Cq), 164.4 (Cq), 164.6 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₂₁H₁₇N₃O₂, calculée *m/z* 344.1386 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 344.1394 [M+H]⁺.

7-(4-Cyanophényl)-4-(2-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine 91

MM = 338.36 g/mol
C₂₁H₁₄N₄O

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 100.0 mg (0.36 mmol, 1.0 équiv) de 7-(4-cyanophényl)-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **84** dans 3 mL de DME pour analyse, avec 121.0 mg (0.79 mmol, 2.2 équiv) d'acide 4-méthoxyphénylboronique, 151.0 mg (0.79 mmol, 2.2 équiv) de thiophène-2-carboxylate de cuivre (I) et 21.0 mg (0.018 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 200°C sous irradiations micro-ondes pendant 1h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM).

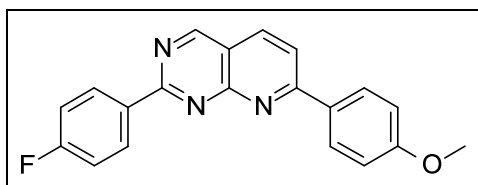
Rendement : 75%.

Aspect : solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.90 (s, 3H, **OCH₃**), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, **H_{ph}**), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, **H_{ph}**), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, **H₅**), 8.36 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, **H₆**), 8.39 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, **H_{ph}**), 8.69 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, **H_{ph}**), 9.48 (s, 1H, **H₄**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 55.4 (CH₃), 114.0 (2CH), 114.2 (Cq), 116.9 (Cq), 118.4 (Cq), 120.0 (CH), 128.8 (2CH), 129.5 (Cq), 131.2 (2CH), 132.6 (2CH), 137.6 (CH), 142.0 (Cq), 158.8 (Cq), 161.4 (CH), 162.7 (Cq), 162.7 (Cq), 165.1 (Cq).

HRMS (ESI-MS) : C₂₁H₁₄N₄O, calculée *m/z* 339.1235 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 339.1242 [M+H]⁺.

2-(4-Fluorophényl)-7-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine 92

MM = 313.34 g/mol
 $C_{20}H_{14}FN_3O$

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 100.0 mg (0.36 mmol, 1.0 équiv) de 7-(4-méthoxyphényl)-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **79** dans 3 mL de DME pour analyse, avec 109.0 mg (0.78 mmol, 2.2 équiv) d'acide 4-fluorophénylboronique, 149.0 mg (0.78 mmol, 2.2 équiv) de thiophène-2-carboxylate de cuivre (I) et 21.0 mg (0.018 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 200°C sous irradiations micro-ondes pendant 1h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite puis le mélange brute obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM).

Rendement : 85%.

Aspect : solide jaune.

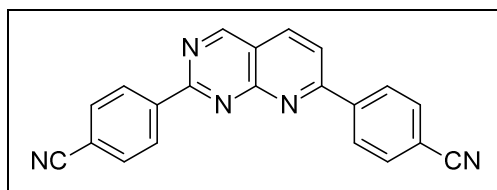
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.90 (s, 3H, OCH_3), 7.04 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{ph}), 7.20 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{ph}), 7.97 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H_5), 8.24 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H_6), 8.28 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{ph}), 8.74 (q, 2H, $J = 5.9, 8.2$ Hz, H_{ph}), 9.39 (s, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 55.4 (CH_3), 114.4 (2CH), 115.5 (CH), 115.7 (CH), 116.8 (Cq), 120.1 (CH), 130.1 (2CH), 130.4 (Cq), 131.5 (CH), 131.6 (CH), 133.7 (Cq, $J_{C-F} = 3$ Hz), 136.7 (CH), 159.1 (Cq), 161.1 (CH), 162.3 (Cq), 163.9 (Cq), 164.0 (Cq), 164.8 (Cq), 166.4 (Cq).

RMN ^{19}F (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ : - 109.45 (CF).

HRMS (ESI-MS) : $C_{20}H_{14}FN_3O$, calculée m/z 332.1187 $[M+H]^+$, trouvée m/z 332.1196 $[M+H]^+$.

2,7-Di-(4-cyanophényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine 93



MM = 333.34 g/mol
C₂₁H₁₁N₅

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL sont mis en réaction, sous atmosphère d'argon, 100.0 mg (0.36 mmol, 1.0 équiv) de 7-(4-cyanophényl)-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **84** dans 3 mL de DME pour analyse, avec 117.0 mg (0.79 mmol, 2.2 équiv) d'acide 4-cyanophénylboronique, 151.0 mg (0.79 mmol, 2.2 équiv) de thiophène-2-carboxylate de cuivre (I) et 21.0 mg (0.018 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 200°C sous irradiations micro-ondes pendant 1h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite puis le mélange brute obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM).

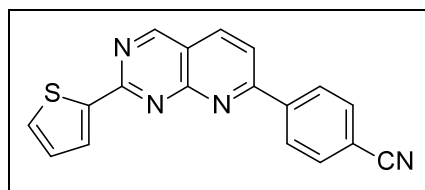
Rendement : 72%.

Aspect : solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.87 - 7.93 (m, 4H, **H_{ph}**), 8.17 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, **H₅**), 8.44 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 8.49 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, **H₆**), 8.91 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, **H_{ph}**), 9.64 (s, 1H, **H₄**).

HRMS (ESI-MS) : C₂₁H₁₁N₅, calculée *m/z* 334.1080 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 334.1088 [M+H]⁺.

7-(4-Cyanophényl)-4-[2-(2-thiényl)]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **94**



MM = 314.36 g/mol
C₁₈H₁₀N₄S

Mode opératoire :

Dans un vial de 5 mL, sont mis en réaction sous atmosphère d'argon, 100.0 mg (0.36 mmol, 1.0 équiv) de 7-(4-cyanophényl)-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **84** dans 3 mL de DME pour analyse, avec 102.0 mg (0.79 mmol, 2.2 équiv) d'acide 2-thiénylboronique, 151.0 mg (0.79 mmol, 2.2 équiv) de thiophène-2-carboxylate de cuivre (I) et 21.0 mg (0.018 mmol, 0.05 équiv) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium (0). Le mélange réactionnel est porté à 200°C sous irradiations micro-ondes pendant 1h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le composé final est obtenu par purification sur colonne de gel de silice par flash chromatographie (éluant : DCM).

Rendement : 55%.

Aspect : solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.22 - 7.34 (m, 2H, **H_{th}**), 7.60 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz, **H_{th}**), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, **H_{ph}**), 7.98 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, **H₅**), 8.34 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, **H₆**), 8.38 (d, 2H, *J* = 8.5 **H_{ph}**), 9.43 (s, 1H, **H₄**).

HRMS (ESI-MS) : C₁₈H₁₀N₄S, calculée *m/z* 315.0709 [M+H]⁺, trouvée *m/z* 315.0700 [M+H]⁺.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 (a) Drews, J. *Science*. **2000**, 287, 1960.
- 1 (b) Wess, G.; Urmann, M.; Sickenberger, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3341.
- 2 Lombardino, J. G.; Lowe, J. A. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2004**, 3, 853.
- 3 Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
- 4 Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; Dipardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2235.
- 5 Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893.
- 6 Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Roecker, A. J.; Cao, G. Q.; Barluenga, S.; Mitchell, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9939.
- 7 Ding, S.; Gray, N. S.; Ding, Q.; Schultz, P. G. *Tetrahedron. Lett.* **2001**, 42, 8751.
- 8 Mamouni, R.; « *Thèse de doctorat* » ; Synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques à noyau pyridopyrazolopyrimidinique, pyrazolooxazinique, benzodioxocinique et benzodioxépinique; Université Hassan II Mohammedia-Casablanca (Maroc), **2004**.
- 9 Tikad, A.; « *Thèse de doctorat* » ; Développement de nouvelles pyrido[3,2-*d*]pyrimidines polyfonctionnalisées. Application à la synthèse d'inhibiteurs de CDKs; Université d'Orléans (France) - Université Hassan II Mohammedia-Casablanca (Maroc), **2008**.
- 10 (a) Ding, S.; Gray, N. S.; Wu, X.; Ding, Q.; Schultz, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1594.
- 10 (b) Raboisson, P.; Lugnier, C.; Muller, C.; Reimund, J. M.; Schultz, D.; Pinna, G.; Le Bec, A.; Basaran, H.; Desaubry, L.; Gaudiot, F.; Seloum, M.; Bourguignon, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 199.
- 10 (c) Manikowski, A.; Verri, A.; Lossani, A.; Gebhardt, B. M.; Gambino, J.; Focher, F.; Spadari, S.; Wright, G. E. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3919.
- 11 (a) Pandey, A.; Volkots, D. L.; Seroogy, J. M.; Rose, J. W.; Yu, J.; Lambing, J. L.; Hutchaleelaha, A.; Hollenbach, S. J.; Abe, K.; Giese, N. A.; Scarborough R. M. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3772.
- 11 (b) Antonello, A.; Hrelia, P.; Leonardi, A.; Marucci, G.; Rosini, M.; Tarozzi, A.; Tumiatti, V.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 28.
- 11 (c) Bathini, Y.; Singh, I.; Harvey, P. J.; Keller, P. R.; Singh, R.; Micetich, R. G.; Fry, D. W.; Dobrusin, E. M.; Toogood, P. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3881.
- 12 (a) Busch, A. E.; Suessbrich, H.; Kunzelmann, K.; Hipper, A.; Greger, R.; Waldegger, S.; Mutschler, E.; Lindemann, B.; Lang, F. *Pflügers Arch – Eur. J. Physiol.* **1996**, 432, 760.
- 12 (b) Fairbanks, L. D.; Rückemann, K.; Qiu, Y.; Hawrylowicz, C. M.; Richards, D. F.; Swaminathan, R.; Kirschbaum, B.; Simmonds, H. A. *Biochem. J.* **1999**, 342, 143.
- 13 Shen, Z.; He, X.; Dai, J.; Mo, W.; Hu, B.; Sun, N.; Hu, X. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1665.
- 14 (a) Quintela, J. M.; Peinador, C.; Botana, L.; Estevez, M.; Riguera, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 1543.
- 14 (b) Rosowsky, A.; Chen, H.; Fu, H.; Queener, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 59.
- 15 (a) Trumpp-Kallmeyer, S.; Rubin, J. R.; Humblet, C.; Hamby, J. M.; Showalter, H. D. H. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1752.
- 15 (b) Le Corre, L.; Girard, A. L.; Aubertin, J.; Radvanyi, F.; Benoist-Lasselin, C.; Jonquoy, A.; Mugniery, E.; Legeai-Mallet, L.; Busca, P.; Le Merrer, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2164.
- 16 Gangjee, A.; Adair, O.; Queener, F. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 2929.

- 17 (a)** Lee, K.; Jiang, M.; Cowart, M.; Gfesser, G.; Perner, R.; Kim, K. H.; Gu, Y. G.; Williams, M.; Jarvis, M. F.; Kowaluk, E. A.; Stewart, A. O.; Bhagwat, S. S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2133.
- 17 (b)** Zheng, G. Z.; Lee, C. H.; Pratt, J. K.; Perner, R. J.; Jiang, M. Q.; Gomtsyan, A.; Matulenko, M. A.; Mao, Y.; Koenig, J. R.; Kim, K. H.; Muchmore, S.; Yu, H.; Kohlhaas, K.; Alexander, K. M.; McGaraughty, S.; Chu, K. L.; Wismer, C. T.; Mikusa, J.; Jarvis, M. F.; Marsh, K.; Kowaluk, E. A.; Bhagwat, S. S.; Stewart, A. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2071.
- 18** Chuaqui, C. E.; Huang, S.; Ioannidis, S.; Shi, J.; Su, M.; Su, Q. PCT, Int. Appl., WO 2010038060, *Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 429712.
- 19 (a)** Duggan, H. M. E.; Leroux, F. G. M.; Malagu, K.; Martin, N. M. B.; Menear, K. A.; Smith, G. C. M. PCT, Int. Appl., WO 2008023161, *Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 308368.
- 19 (b)** Hummersone, M. G.; Gomez, S.; Menear, K. A.; Smith, G. C. M.; Malagu, K.; Duggan, H. M. E.; Cockcroft, X-L. F.; Hermann, G. J. PCT, Int. Appl., WO 2007060404, *Chem. Abstr.* **2007**, *153*, 286970.
- 20 (a)** Wu, Z.; Hartnett, J. C.; Neilson, L. A.; Robinson, R. G.; Fu, S.; Barnett, S. F.; Raymond E. J.; Jones, R. E.; Huber, H. E.; Hartmana, G. D.; Bilodeau, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1274.
- 20 (b)** Bilodeau, M. T.; Cosfrord, N. D. P.; Harnett, J. C.; Liang, J.; Manley, P. J.; Neilson, L. A.; Siu, T.; Wu, Z.; Li, Y. PCT, Int. Appl., WO 2006036395. *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 370118.
- 20 (c)** Bilodeau, M. T.; Chen, C.; Cosfrord, N. D. P.; Eastman, B. W.; Harnett, J. C.; Hu, E. H.; Manley, P. J.; Neilson, L. A.; Tehrani, L. R.; Wu, Z. PCT, Int. Appl., WO 2005100356. *Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 440429.
- 21** Reddy, E. P.; Reddy, M. V. R. PCT, Int. Appl., WO 2011075616. *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 123434.
- 22** Lichter, J.; Campbell, D.; Voll-Rath, B.; Duron, S. G. PCT, Int. Appl., WO 2011009097. *Chem. Abstr.* **2011**, *154*, 158486.
- 23** Booth, R. J.; Dobrusin, E. M.; Josyula, V. P. V. N.; McNamara, D. J.; Toogood, P. L. PCT, Int. Appl., WO 200155147, *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 152817.
- 24 (a)** Kovacs, J. A.; Allegra, C. J.; Swan, J. C.; Parillo, J. E.; Chabner, B. A.; Masur, H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 430.
- 24 (b)** Gangjee, A.; Adair, O.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2447.
- 24 (c)** Gangjee, A.; Adair, O. O.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5074.
- 24 (d)** Grivsky, E. M.; Lee, S.; Sigel, C. W.; Duch, D. S.; Nichol, C. A. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 327.
- 25 (a)** Nasr, M. N.; Gineinah, M. M. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002**, *6*, 289.
- 25 (b)** Johns, B. A.; Velthuisen, E. J. PCT, Int. Appl., WO 2011075747. *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 123431.
- 26 (a)** Reck, F.; Alm, R.; Brassil, P.; Newman, J.; DeJonge, B.; Eyermann, C.J.; Breault, G.; Breen, J.; Comita-Prevoir, J.; Cronin, M. Davis, H.; Ehmann, D.; Galullo, V.; Geng, B.; Grebe, T.; Morningstar, M.; Walker, P.; Hayter, B.; Fisher, S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7834-7847.
- 26 (b)** Matsumoto, J.; Minami, S. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 74.
- 27** Bennett, L. R.; Blankley, C. J.; Fleming, R. W.; Smith, R. D.; Tessman, D. K. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 382.
- 28** Ghilsoo, N.; Cheol, M. Y.; Euikyung, K.; Chung, K. R.; Joong, H. K.; Jung, H. S.; Sung, H. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 611.
- 29** Wendt, J. A.; Deeter, S. D.; Bove, S. E.; Knauer, C. S.; Brooker, R. M.; Augelli-Szafran, C. E.; Schwarz, R. D.; Kinsora, J. J.; Kilgore, K. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5396.

- 30 (a)** Thompson, A, M.; Bridges, A, J.; Fry, D, W.; Kraker, A, J.; Denny, W, A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3780.
- 30 (b)** Thompson, A, M.; Murray, D, K.; Elliott, W, L.; Fry, D, W.; Nelson, J, A.; Showalter, H, D, H.; Roberts, B, J.; Vincent, P, W.; Denny, W, A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3915.
- 31** Rajesh, S. M.; Kumar, R. S.; Libertsen, L. A.; Perumal, S.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3012.
- 32 (a)** Rewcastle, G, W.; Palmer, B, D.; Thompson, A, M.; Bridge, A, J.; Cody, D, R.; Zhou, H.; Fry, D, W.; McMichael, A.; Denny, W, A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1823.
- 32 (b)** Rewcastle, G, W.; Murray, D, K.; Elliott, W, L.; Fry, D, W.; Howard, C, T.; Nelson, J, M.; Roberts, B, J.; Vincent, P, W.; Showalter, H, D, H.; Winters, R, T.; Denny, W, A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 742.
- 33 (a)** Dewdney, N. J.; Goldstein, D. M. PCT Int. Appl. WO 2004091625, *Chem. Abstr.* **2004**, *151*, 289179.
- 33 (b)** Goldstein, D. M.; Soth, M.; Gabriel, T.; Dewdney, N.; Kuglstatte, A.; Arzeno, H.; Chen, J.; Bingenheimer, W.; Dalrymple, S. A.; Dunn, J.; Farrell, R.; Frauchiger, S.; La Fargue, J.; Ghate, M.; Graves, B.; Hill, R. J.; Li, F.; Litman, R.; Loe, B.; McIntosh, J.; McWeeney, D.; Papp, E.; Park, J.; Reese, H.F.; Roberts, R. T.; Rotstein, D.; Pablo, B. S.; Sarma, K.; Stahl, M.; Sung, M-L.; Suttman, R. T.; Sjogren, R. B.; Tan, Y.; Trejo, A.; Welch, M.; Weller, P.; Wong, B. R.; Zecic, H. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2255.
- 34** Li, J, J.; Nahra, J.; Johnson, A, R.; Bunker, A.; O'Brien, P.; Yue, W.; Ortwine, D, F.; Man, C.; Baragi, V.; Kilgore, K.; Dyer, R. D.; Han, H. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 835.
- 35** Pouliot, M.; Lefranc, D. G. C. F.; Quaranta, L.; Lamberth, C.; Srinivas, N. PCT Int. Appl. WO 2011104183, *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 380363.
- 36** De Jonghe, S. D.; Dolusic, E.; Gao, L.; Herdewijn, P.; Pflleiderer, W. PCT Int. Appl. WO 2006069805, *Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 124598.
- 37 (a)** Bondy, S.; Watkins, W.; Chong, L.; Herdewijn, P.; Jonghe, S, D. PCT Int. Appl. WO 2008077650, *Chem. Abstr.* **2008**, *149*, 128859.
- 37 (b)** Herdewijn, P.; Jonghe, S, D.; Watkins, W.; Chong, L.; Zhang, J. PCT Int. Appl. WO 2008009076, *Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 191956.
- 37 (c)** Lazerwith, S. E.; Bahador, G.; Canales, E.; Cheng, E.; Chong, G.; Clarke, L.; Doerffler, M. O.; Eisenberg, E. E. J.; Hayes, J.; Lu, B.; Liu, Q.; Matles, M.; Mertzman, M.; Mitchell, M. L.; Morganelli, P.; Murray, B. P.; Robinson, M.; Strickley, R. G.; Tessler, M.; Tirunagari, N.; Wang, J.; Wang, Y.; Zhang, J. R.; Zheng, X.; Zhong, W.; Watkins, W. *J. Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 71.
- 38** Smaill, J, B.; Rewcastle, G, W.; Loo, J, A.; Greis, K, D.; Chan, O, H.; Reyner, E, L.; Lipka, E.; Showalter, H, D, H.; Vincent, P, W.; Elliott, W, L.; Denny, W, A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1380.
- 39** Irwin, W.; Wibberley, D. G. *J. Chem. Soc.* **1967**, 1745.
- 40** Srinivasan, A.; Broom, A. D. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 435.
- 41 (a)** Montagne, C.; Bombrun, A.; Bouscary-Desforges, G.; Quattropani, A.; Gaillard, P. PCT Int. Appl. WO 2010091996, *Chem. Abstr.* **2010**, *153*, 311268.
- 41 (b)** Bouscary-Desforges, G.; Bombrun, A.; Augustine, J.; Bernardinelli, G.; Quattropani, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4586.
- 42 (a)** Pomel, V.; Gaillard, P.; Bouscary-Desforges, G.; Quattropani, A.; Montagne, C. PCT Int. Appl. WO 2010037765, *Chem. Abst.* **2010**, *152*, 454130.
- 42 (b)** Bouscary-Desforges, G.; Bombrun, A.; Augustine, J.; Bernardinelli, G.; Quattropani, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 243.
- 43 (a)** Castanedo, G.; Chan, B.; Lucas, M, C.; Safina, B.; Sutherlin, D, P.; Sweeney, Z, K. PCT Int. Appl. WO 2011101429, *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 380355.
- 43 (b)** Koenig, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4045.

- 44 Oakes, V.; Rydon, H. N. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4433.
- 45 Pouliot, M.; Lefranc, D. G. C. F.; Quaranta, L.; Lamberth, C.; Srinivas, N. PCT Int. Appl. WO 2011104183, *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 380363.
- 46 Hardy, L. W.; Heffernan, M. L. R.; Wu, F. X.; Spear, K. L.; Saraswat, L. D. PCT Int. Appl. WO 2011075699, *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 93884.
- 47 De Jonghe, S. C. A.; Dolusic, E.; Gao, L. J.; Herdewijin, P. A. M. M.; Pflleiderer, W.E. PCT Int. Appl. WO 2009003669, *Chem. Abstr.* **2009**, *150*, 121678.
- 48 Engelhardt, H.; Kofink, C.; Mc Connell, D. PCT Int. Appl. WO 2011131741, *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 615358.
- 49 Aliagas, I.; Gradl, S.; Gunzner, J.; Lee, W.; Mathieu, S.; Rudolph, J.; Wen, Z.; Zhao, G.; Buckmelter, A. J.; Grina, J.; Hansen, J. D.; Laird, E.; Moreno, D.; Ren, L.; Wenglowisky, S. M. PCT Int. Appl. WO 2011025938, *Chem. Abstr.* **2011**, *154*, 310665.
- 50 Creighton, C.; Tari, L.; Chen, Z.; Hilgers, M.; Lam, T.; Li, X.; Trzoss, M.; Zhang, J.; Finn, J. PCT Int. Appl. WO 2011032050, *Chem. Abstr.* **2011**, *154*, 385299.
- 51 Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasri, J.; Sepulveda-Arques, J. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 2745.
- 52 Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. *Synlett* **2006**, 1938.
- 53 Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4673.
- 54 Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Guillaumet, G. *Org. Biom. Chem.* **2009**, *7*, 5113.
- 55 Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. *Synthesis* **2009**, 2379.
- 56 Boulahjar, R.; « *Thèse de doctorat* » ; Synthèse et évaluation de nouveaux dérivés d'urées à base de tétrahydropyrido-isoindolones comme inhibiteurs de protéines kinases.; Université d'Orléans (France) - Université Hassan II Mohammedia-Casablanca (Maroc), **2011**.
- 57 Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science* **2002**, *298*, 1912.
- 58 Meijer, L.; Flajolet, M.; Greengard, P. *Trends. Pharmacol. Sci.* **2004**, *25*, 471.
- 59 Bourderioux, A.; « *Thèse de doctorat* » ; Synthèse d'hybrides d'indolocarbazoles et de la caulersine, composés à visée antitumorale ; Université d'Orléans (France), **2007**.
- 60 (a) Berridge, M. J. *Nature* **1993**, *361*, 315.
- 60 (b) Schlessinger, J. *Cell*, **2000**, *103*, 211.
- 61 Warmuth, M.; Damoiseaux, R.; Liu, Y.; Fabbro, D.; Gray, N. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 2043.
- 62 Lawrence, D. S.; Niu, J. *Pharmacol. Ther.* **1998**, *77*, 81.
- 63 Becker, W.; Sippl, W. *FEBS. J.* **2011**, *278*, 246.
- 64 (a) Wegiel, J.; Gong, C-X.; Hwang, Y-W. *FEBS. J.* **2011**, *278*, 236.
- 64 (b) Ryoo, S. R.; Jeong, H. K.; Radnaabaza, C.; Yoo, J-J.; Cho, H-J.; Lee, H-W.; Kim, I-S.; Cheon, Y-H.; Ahn, Y. S.; Chung, S-H.; Song, W-J. *J. Bio. Chem.* **2007**, *282*, 34850.
- 64 (c) Ferrer, I.; Barrachina, M.; Puig, B.; Martinez de Lagran, M.; Marti, E.; Avila, J.; Dierssenb, M. *Neurobiol Dis*, **2005**, *20*, 392.
- 65 (a) Liu, F.; Liang, Z.; Wegiel, J.; Hwang, Y-W.; Iqbal, K.; Grundke-Iqbal, I.; Ramakrishna, N.; Gong, C-X. *FASEB J.* **2008**, *22*, 3224.
- 65 (b) Ferrer, I.; Barrachina, M.; Puig, B.; Martinez de Lagran, M.; Marti, E.; Avila, J.; Dierssenb, M. *Neurobiol Dis*, **2005**, *20*, 392.
- 66 (a) Ryoo, S. R.; Jeong, H. K.; Radnaabaza, C.; Yoo, J-J.; Cho, H-J.; Lee, H-W.; Kim, I-S.; Cheon, Y-H.; Ahn, Y. S.; Chung, S-H.; Song, W-J. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 34850.
- 66 (b) Wegiel, J.; Kaczmarek, W.; Barua, M.; Kuchna, I.; Nowicki, K.; Wang, K-C.; Wegiel, J.; Ma, S. Y.; Frackowiak, J.; Mazur-Kolecka, B.; Silverman, W. P.; Reisberg, B.; Monteiro,

- I.; De Leon, M.; Wisniewski, T.; Dalton, A.; Lai, F.; Hwang, Y. W.; Adayev, T.; Fei, L.; Iqbal, K.; Grundke-Iqbal, I.; Gong, C-X.; *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **2011**, *70*, 36.
- 67** Woodgett, J. R.; *EMBO J.* **1990**, *9*, 2431.
- 68** Bustos, V. H.; Ferrarese, A.; Venerando, A.; Marin, O.; Allende, J. E.; Pinna, L. A. *PNAS.* **2006**, *52*, 19725.
- 69 (a)** Pommier, Y.; Khon, K. W. *Medecine/Science* **2003**, *19*, 173.
- 69 (b)** Sridhar, J.; Akula, N.; Pattabiraman, N. *AAPS. J.* **2006**, *8*, E204.
- 70** Knockaert, M.; « *Thèse de doctorat* » ; Mécanismes d'actions des inhibiteurs de kinases cyclines-dépendantes : identification de leurs cibles intracellulaires par chromatographie d'affinité ; Université de Bretagne Occidentale (France), **2002**.
- 71 (a)** Grundke-Iqbal, I.; Iqbal, K.; Tung, Y. C.; Quinlan, M.; Wisniewski, H. M.; Binder, L. I. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA.* **1986**, *83*, 4913.
- 71 (b)** Ferrer, I.; Gomez-Isla, T.; Puig, B.; Freixes, M.; Ribé, E.; Dalfó, E.; Avila, J. *Curr. Alzh. Res.* **2005**, *2*, 3.
- 72 (a)** Baumann, K.; Mandelkow, E. M.; Biernat, J. ; Piwnica-Worms, H.; Mandelkow, E. *FEBS. Lett.* **1993**, *336*, 417. (b) Hisanaga, S.; Ishiguro, K.; Uchida, T.; Okumura, E.; Okano, T.; Kishimoto, T. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 15056.
- 73 (a)** Loveston, S.; Reynolds, C. H.; Latimer, D.; Davis, D. R.; Anderton, B. H.; Gallo, J. M.; Hanger, D.; Mulot, S.; Marquardt, B.; Stabel, S. *Curr. Biol.* **1994**, *4*, 1077.
- 73 (b)** Pei, J. J.; Braak, E.; Braak, H.; Grundke-Iqbal, I.; Iqbal, K.; Winblad, B.; Cowburn, R. F. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **1999**, *8*, 1010.
- 74** Sengupta, A.; Wu, Q.; Grundke-Iqbal, I.; Iqbal, K.; Singh, T. J. *Mol. Cell. Biochem.* **1997**, *167*, 99.
- 75 (a)** Wegiel, J.; Gong, C. X.; Hwang, Y. W. *FEBS. J.* **2011**, *278*, 236.
- 75 (b)** Ferrer, I.; Barrachina, M.; Puig, B.; Martinez de Lagran, M.; Marti, E.; Avila, J.; Dierssenb, M. *Neurobiol. Dis.* **2005**, *20*, 309.
- 76** Cohen, P. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2002**, *1*, 309.
- 77** Rialet, V.; Meijer, L. *Anticancer. Res.* **1991**, *11*, 1581.
- 78** Knockaert, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *Science* **2002**, *23*, 417.
- 79** Cohen, M. H.; Williams, G. A.; Sridhara, R.; Chen, G.; McGuinn, W. D., Jr.; Morse, D.; Abraham, S.; Rahman, A.; Liang, C.; Lostritto, R.; Baird, A.; Pazdur, R. *Clin. Cancer. Res.* **2004**, *10*, 1212.
- 80** Tornillo, L.; Terracciano, L. M. *J. Clin. Pathol.* **2006**, *59*, 557.
- 81** Ryves, W. J.; Harwood, A. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, *280*, 720.
- 82** Martinez, A.; Alonso, M.; Castro, A.; Perez, C.; Moreno, F. J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1292.
- 83** Smith, D. G.; Buffet, M.; Fenwick, A. E.; Haigh, D.; Ife, R. J.; Saunders, M.; Slingsby, B. P.; Stacey, R.; Ward, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 635.
- 84** Naerum, L.; Norskov-Lauritsen, L.; Olesen, P. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1525.
- 85 (a)** Kunick, C.; Zeng, Z.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Totzke, F.; Schaechtele, C.; Kubbutat, M. H. G.; Meijer, L.; Lemcke, T. *Chem. Biol. Chem.* **2005**, *6*, 541.
- 85 (b)** Leost, M.; Schultz, C.; Link, A.; Wu, Y-Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E-M.; Bibb, J. A.; Snyder, G. L.; Greengard, P.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Senderowicz, A. M.; Sausville, E. A.; Kunick, C.; Meijer, L. *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 5983.
- 86** Routier, S.; Guillaumet, G.; Meijer, L.; Chiurato, M.; Boulahjar, R. PCT Int. Appl. WO2010103240, *Chem. Abstr.* **2010**, *153*, 431389.
- 87** Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A.-L.; Myrianthopoulos, V.; Mikros, E.; Tarricone, A.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Leost, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 935.

- 88** Damiens, E.; Meijer, L. *Pathol. Biol.* **2000**, *48*, 340.
- 89** Knockaert, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *Trends. Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 417.
- 90** Gray, N. S.; Wodicka, L.; Thunnissen, A.-M. W. H.; Norman, T. C.; Kwon, S.; Espinoza, F. H.; Morgan, D. O.; Barnes, G.; LeClerc, S.; Meijer, L.; Kim, S.-H.; Lockhart, D. J.; Schultz, P. G. *Science* **1998**, *281*, 533.
- 91** Huwe, A.; Mazitschek, R.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2122.
- 92 (a)** Honma, T.; Yoshizumi, T.; Hashimoto, N.; Hayashi, K.; Kawanishi, N.; Fukasawa, K.; Takaki, T.; Ikeura, C.; Ikuta, M.; Suzuki-Takahashi, I.; Hayama, T.; Nishimura, S.; Morishima, H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4628.
- 92 (b)** Honma, T.; Yoshizumi, T.; Hashimoto, N.; Hayashi, K.; Kawanishi, N.; Fukasawa, K.; Takaki, T.; Ikeura, C.; Ikuta, M.; Suzuki-Takahashi, I.; Hayama, T.; Nishimura, S.; Morishima, H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4615.
- 93** Sridhar, J.; Akula, N.; Pattabiraman, N. *AAPS. J.* **2006**, *8*, E204.
- 94** Senderowicz, A.M.; *Invest. New. Drugs.* **1999**, *17*, 313.
- 95 (a)** Nam, D. K.; Jeonghyeok, Y.; Jung, H. K.; Jung, T. L.; Yong, S. C.; Mi-Kyung, H.; Ilho, H.; Woo-Joo, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3772.
- 95 (b)** Kyung, A. K.; Nam, D. K.; Yong, S. C.; Min-Su, J.; Burm-Jong, L.; Jung, H. K.; Woo-Joo, S.; Koo, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2324.
- 96** Ogawa, Y.; Nonaka, Y.; Goto, T.; Ohnishi, E.; Hiramatsu, T.; Kii, I.; Yoshida, M.; Ikura, T.; Onogi, H.; Shibuya, H.; Hosoya, T.; Ito, N.; Hagiwara, M. *Nat. Commun.* **2012**, *1*, 1.
- 97** Bain, J.; McLauchlan, H.; Elliott, M.; Cohen, P. *Biochem. J.* **2003**, *371*, 199.
- 98** Tachibana, H.; Koga, K.; Fujimura, Y.; Yamada, K. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, *11*, 380.
- 99** Khan, N.; Afaq, F.; Saleem, M.; Ahmad, N.; Mukhtar, H. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 2500.
- 100** Bode, A. M.; Dong, Z. *Mol. Carcinog.* **2006**, *45*, 422.
- 101** Lambert, J. D.; Sang, S.; Yang, C. S. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 819.
- 102** Kim, H.; Sablin, S. O.; Ramsay, R. R. *Arch. Biochem. Biophys.* **1997**, *337*, 137.
- 103** Bain, J.; Plater, L.; Elliott, M.; Shpiro, N.; Hastie, C. J.; Mc Lauchlan, H.; Klevernic, I.; Arthur, J. S.; Alessi, D. R.; Cohen, P. *Biochem. J.* **2007**, *408*, 297.
- 104** Kassis, P.; Brzeszcz, J.; Bénéteau, V.; Lozach, O.; Meijer, L.; Le Guével, R.; Guillouzo, C.; Lewinski, K.; Bourg, S.; Colliandre, L.; Routier, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5416.
- 105** Jacquemard, U.; Dias, N.; Lansiaux, A.; Bailly, C.; Logé, C.; Robert, J. M.; Lozach, O.; Meijer, L.; Mérou, J. Y.; Routier, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4932.
- 106** Lin, R.; Connolly, P. J.; Lu, Y.; Chiu, G.; Li, S.; Yu, Y.; Huang, S.; Li, X.; Emanuel, S. L.; Middelton, S. A.; Gruninger, R. H.; Adams, M.; Fuentes-Pesquera, A. R.; Greenberger, L. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4297.
- 107** Shimamura, T.; Shibata, J.; Kurihara, H.; Mita, T.; Otsuki, S.; Sagara, T.; Hirai, H.; Iwasawa, Y.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3751.
- 108** Aziane, D.; Soukri, M.; El Hakmaoui, A.; Lazar, S.; Essassi, M.; Guillaumet, G.; Akssira, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 271.
- 109** El Haddad, M.; Soukri, M.; Lazar, S.; Bennamara, A.; Guillaumet, G.; Akssira, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1247.
- 110** Mamouni, R.; Akssira, M.; Aadil, M.; Elhakmaoui, A.; Lasri, J.; Zabellos-Garcia, E. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 4259.
- 111** Blanco, M. M.; Perillo, I. A.; Schapira, C. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 979.
- 112** Akiyama, T.; Kumegawa, M.; Takesue, Y.; Nishimoto, H.; Ozaki, S. *Chem Lett.* **1990**, 339.
- 113** Kappe, C. O., Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angewandte Chemie (International Edition)* **2004**, *43*, 6250.
- 114** Koubaichi, J.; «Thèse de doctorat»; Développement et application des réactions d'arylations et d'alcénylations directes palladocatalysées pour la synthèse d'imidazo[1,2-

a]pyridines diversement substituées; Université d'Orléans (France) - Université Sultan Moulay Slimane (Maroc), **2008**.

115 Yamada, M.; Nakamura, Y.; Hasegawa, T.; Itoh, A.; Kuroda, S.; Shima, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2007.

116 Fish, V. P.; Barber, C. G.; Brown, D. G.; Butt, R.; Collis, M. G.; Dickinson, R. P.; Henry, T. B.; Horne, V. A.; Huggins, J. P.; King, E.; O'Gara, M.; McCleverty, D.; McIntosh, F.; Phillips, C.; Webster, R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2341.

117 Routier, S.; Guillaumet, G.; Tikad, A.; Dehbi, O. PCT Int. Appl. WO 2011135259, *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 615363.

118 Tikad, A.; Akssira, M.; Massip, S.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G.; Routier, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *45*, 4523.

119 Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1986**, *25*, 508.

120 (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

120 (b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.

120 (c) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 9633.

121 Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151.

122 Patterson, J. B.; Lonergan, D. G. PCT Int. Appl. WO 2008154484, *Chem. Abstr.* **2008**, *150*, 55806.

123 Wang, S. S.; Lee, Y. J.; Hsu, S. C.; Chang, H. O.; Yin, W. K.; Chang, L. S.; Chou, S. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 735.

124 Folkes, A. J.; Ahmadi, K.; Alderton, W. K.; Alix, S.; Baker, S. J.; Box, G.; Chuckowree, I. S.; Clarke, P. A.; Depledge, P.; Eccles, S. A.; Friedman, L. S.; Hayes, A.; Hancox, T. C.; Kugendradas, A.; Lensun, L.; Moore, P.; Olivero, A. G.; Pang, J.; Patel, S.; Pergl-Wilson, G. L.; Raynaud, F. I.; Robson, A.; Saghir, N.; Salphati, L.; Sohal, S.; Ultsch, M. H.; Valenti, M.; Wallweber, H. J. A.; Wan, N. C.; Wiesmann, C.; Workman, p.; Zhyvoloup, A.; Zvelebil, M. J.; Shuttleworth, S. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5522.

125 Ashwell, S.; Ezhuthachan, J.; Lyne, P. D.; Newcombe, N. J.; Pass, M.; Oza, V.; Su, M.; Toader, D.; Yu, D.; Yu, Y. PCT Int. Appl. WO 2004081008, *Chem. Abstr.* **2004**, *141*, 296025.

126 Boeckman, R.K.; Liu, X. *Synthesis* **2002**, 2138.

127 (a) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 1348.

127 (b) Hartwig, J. F.; Kawatsura, M.; Hauck, S. I.; Shaughnessy, K. H.; Luis M. Alcazar-Roman, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5575.

127 (c) Garnier, E.; Audoux, J.; Pasquinet, E.; Suzenet, F.; Poullain, D.; Leuret, B.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7809.

128 (a) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.

128 (b) Stauffer, S. R.; Lee, S.; Stambuli, J. P.; Hauck, S. I.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1423.

128 (c) Muci, A. R.; Buchwald, S. L. Cross-Coupling Reactions. In *Topics in Current Chemistry*; Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **2002**, *219*, 131.

129 Enguehard, C.; Renou, J. L.; Allouchi, H.; Leger, J. M.; Gueiffier, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 935.

130 Gueiffier, A.; Mavel, S.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, G.; Teulade, J. C.; Witvrouw, M.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Chapat, J. P. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5108.

131 Moraski, G. C.; Markley, L. D.; Hipskind, P. A.; Boshoff, H.; Cho, S.; Franzblau, S. G.; Miller, J. M. *Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 466.

- 132 (a)** Guillaumet, G.; Berteina-Raboin, S.; El Kazzouli, S.; Delagrangé, P.; Caignard, D.-H. PCT, Int. Appl., WO 2006027474. *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 254132.
- 132 (b)** El Kazzouli, S.; Griffon du Bellay, A.; Berteina-Raboin, S.; Delagrangé, P.; Caignard, D. H.; Guillaumet, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4252.
- 133** Pogacic, V.; Bullock, A. N.; Fedorov, O.; Filippakopoulos, P.; Gasser, C.; Biondi, A.; Meyer-Monard, S.; Knapp, S.; Schwaller, J. *Cancer. Res.* **2007**, *67*, 6916.
- 134** Sacchi, A.; Laneri, S.; Arena, F.; Abignente, E.; Gallitelli, M.; D'amico, M.; Filippelli, W.; Rossi, F. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 1003.
- 135 (a)** Ishikawa, T.; Iizawa, Y.; Okonogi, K.; Miyake, A. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1053.
- 135 (b)** Dumas, J.; Sherer, B. PCT Int. Appl., WO 2009027733. *Chem. Abstr.* **2009**, *150*, 283062.
- 136** Hamdouchi, C.; Sanchez-Martinez, C.; Gruber, J.; del Prado, M.; Lopez, J.; Rubio, A.; Heinz, B. A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4333.
- 137 (a)** Huang, W. S.; Metcalf, C. A.; Sundaramoorthi, R.; Wang, Y.; Zou, D.; Thomas, R. M.; Zhu, X.; Cai, L.; Wen, D.; Liu, S.; Romero, J.; Qi, J.; Chen, I.; Banda, G.; Lentini, S. P.; Das, S.; Xu, Q.; Keats, J.; Wang, F.; Wardwell, S.; Ning, Y.; Snodgrass, J. T.; Broudy, M. I.; Russian, K.; Zhou, T.; Commodore, L.; Narasimhan, N. I.; Mohemmad, K. Q.; Iulicucci, J.; Rivera, M. V.; David, C. D.; Sawyer, T. M.; Clackson, T.; Shakespeare, C. W. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4701.
- 137 (b)** O'Hare, T.; Shakespeare, W. C.; Zhu, X.; Eide, C. A.; Rivera, V. M.; Wang, F.; Adrian, L. T.; Zhou, T.; Huang, W. S.; Xu, Q.; Metcalf, C. A.; Tyner, J. W. Loriaux, M. M.; Corbin, A. S.; Wardwell, S.; Ning, Y.; Keats, J. A.; Wang, Y.; Sundaramoorthi, R.; Thomas, M.; Zhou, D.; Snodgrass, J.; Commodore, L.; Sawyer, T. K.; Dalgarno, D. C.; Deininger, M. W. N.; Druker, B. J.; Clackson, T. *Cancer Cell* **2009**, *16*, 401.
- 138 (a)** Byth, K. F.; Culshaw, J. D.; Green, S.; Oakes, S. E.; Thomas, P. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2245.
- 138 (b)** Byth, K. F.; Cooper, N.; Culshaw, J. D.; Heaton, D. W.; Oakes, S. E.; Minshull, C. A.; Norman, R. A.; Pauptit, R. A.; Tucker, J. A.; Breed, J.; Pannifer, A.; Rowsell, S.; Stanway, J. J.; Valentine, L. A.; Andrew P. Thomas, P. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2249.
- 138 (c)** Babu, P. A.; Narasub, M. L.; Srinivasc, K. *ARKIVOC* **2007**, (ii), 247.
- 138 (d)** Anderson, M.; Andrews, D. M.; Barker, A. J.; Brassington, C. A.; Breed, J.; Byth, K. F.; Culshaw, J. D.; Finlay, M. R. V.; Fisher, E.; McMiken, H. H. J.; Green, C. P.; Heaton, D. W.; Nash, I. A.; Newcombe, N. J.; Oakes, S. E.; Pauptit, R. A.; Roberts, A.; Stanway, J. J.; Thomas, A. P.; Tucker, J. A.; Walker, M.; Weir, H. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5487.
- 139 (a)** Shimizu, H.; Tanaka, S.; Toki, T.; Yasumatsu, I.; Akimoto, T.; Morishita, K.; Yamasaki, T.; Yasukochi, T.; Limura, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5113.
- 139 (b)** Shimizu, H.; Yasumatsu, I.; Hamada, T.; Yoneda, Y.; Yamasaki, T.; Tanaka, S.; Toki, t.; Yokoyama, M.; Morishita, k.; limura, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 904.
- 139 (c)** Shimizu, H.; Yamasaki, T.; Yoneda, Y.; Muro, F.; Hamada, T.; Yasukochi, T.; Tanaka, S.; Toki, T.; Yokoyama, M.; Morishita, k.; Limura, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4550.
- 140** Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Synlett* **2006**, 3237.
- 141** Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7650.
- 142** Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Synthesis* **2008**, *16*, 2537.

- 143** El Akkaoui, A.; Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2472.
- 144** Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Synthesis* **2009**, 271.
- 145** El Akkaoui, A.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddin, A.; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *5*, 862.
- 146** Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 1937.
- 147** El Akkaoui, A.; Bassoude, I.; Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 7128.
- 148 (a)** Buckley, G. M.; Fosbeary, R.; Fraser, J. L.; Gowers, L.; Higuieruelo, A. P.; James, L. A.; Jenkins, K.; Mack, S. R.; Morgan, T.; Parry, D. M.; Pitt, W. R.; Rausch, O.; Richard, M. D.; Sabin, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3656.
- 148 (b)** Hand, E. S.; Paudler, W. W. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2900.
- 148 (c)** Stanovnik, B.; Tisler, M.; *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 387.
- 148 (d)** Kobe, J.; Stanovnik, B.; Tisler, M.; *Tetrahedron*. **1967**, *24*, 239.
- 149** Kusturin, C.; Liebeskind, S. L.; Rahman, H.; Sample, K.; Schweitzer, B.; Srogl, J.; Neumann, W. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4349.
- 150 (a)** Enguehard, C.; Renou, J. L.; Allouchi, H.; Leger, J. M.; Gueiffier, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 935.
- 150 (b)** Riadi, Y.; Massip, S.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Lazar, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 5018.
- 151** Liebeskind, S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260.
- 152** Alphonse, F. A.; Suzenet F.; Keromnes A.; Lebret B.; Guillaumet G. *Synlett* **2002**, 447.
- 153** Alphonse, F. A.; Suzenet F.; Keromnes A.; Lebret B.; Guillaumet G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803.
- 154 (a)** Sun, Q.; Suzenet F.; Guillaumet G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3473.
- 154 (b)** Sun, Q.; Suzenet F.; Guillaumet G. *Tetrahedron. Lett.* **2012**, *53*, 2694.

Oussama DEHBI

SYNTHESE DE NOUVEAUX DERIVES PYRIDOPYRIMIDINIQUES, IMIDAZOPYRIDINIQUES ET IMIDAZOPYRIDAZINIQUES. EVALUATION DE LEURS PROPRIETES BIOLOGIQUES

Résumé :

Les produits appartenant à la famille des pyridopyrimidines sont caractérisés par leur intense utilisation dans le domaine pharmacologique, ce qui a poussé différentes équipes de recherche, de par le monde, à les étudier chimiquement et biologiquement.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés au groupe des pyridopyrimidines et, plus particulièrement, à l'isomère le moins décrit dans la littérature, à savoir les pyrido[3,2-*d*]pyrimidines. Les composés ciblés sont synthétisés à partir de la 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine, *via* des substitutions nucléophiles aromatiques et des couplages pallado-catalysés et ce, dans le but d'obtenir de puissants inhibiteurs de kinases. Ce but a été atteint puisqu'en effet plusieurs des molécules élaborées inhibent les kinases testées avec des concentrations de l'ordre du nanomolaire.

Des résultats pharmacologiques aussi concluants nous ont amenés à étendre nos études à d'autres pyridopyrimidines, à savoir les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines ainsi qu'à d'autres types de bicycles polyaotés, en l'occurrence les imidazo[1,2-*a*]pyridines et les imidazo[1,2-*b*]pyridazines.

Mots clés :

Pyridopyrimidines, imidazopyridines, imidazopyridazines, couplages pallado-catalysés, substitutions nucléophiles aromatiques, inhibition de kinases, cytotoxicité.

SYNTHESIS OF NEW PYRIDOPYRIMIDINE, IMIDAZOPYRIDINE AND IMIDAZOPYRIDAZINE DERIVATIVES. EVALUATION OF THEIR BIOLOGICAL PROPERTIES

Abstract :

Products belonging to the pyridopyrimidine family are characterized by their intense use in pharmacology. The increase of interest for this heterocyclic scaffold prompted different research teams around the world to study their chemical and biological properties.

In this work, we are interested in the functionalization of pyridopyrimidines and, more specifically, of the less described regioisomer, namely pyrido[3,2-*d*]pyrimidines.

The target compounds were synthesized from 2,7-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine *via* nucleophilic aromatic substitution and palladium-catalyzed couplings and, in order to obtain potent kinases inhibitors. Our goal has been achieved with several elaborate molecules. These bioactive compounds inhibit kinases such as Cyclin Dependant Kinases (CDK), Glycogen Synthase 3 (GSK3) or Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated Kinase 1A (DYRK1A) in the nanomolar range. These biological targets are mainly involved in degenerative process or down syndrome.

These pharmacological results led us to extend our studies to other pyridopyrimidines, namely pyrido[2,3-*d*]pyrimidines as well as other types of polynitrogenated bicycles, namely imidazo[1,2-*a*]pyridine and imidazo[1,2-*b*]pyridazine.

Keywords :

Pyridopyrimidines, imidazopyridines, imidazopyridazines, palladium-catalyzed couplings, nucleophilic aromatic substitution, kinase inhibition, cytotoxicity.

Institut de Chimie Organique et Analytique
UFR Sciences – BP 6759
Rue de chartres
45067 Orléans Cedex 2