



UNIVERSITE D'ORLEANS
ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT
Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA)
UNIVERSITE HASSAN II DE CASABLANCA
Laboratoire : Chimie Physique et Chimie Biorganique (LCPCB)

THÈSE EN COTUTELLE INTERNATIONALE présentée par :

Rabia BELAROUSSI

Soutenue le : 06 Février 2016

pour obtenir le grade de :

**Docteur de l'Université d'Orléans
et de l'Université Hassan II de Casablanca**

Discipline : Chimie Organique

**Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux dérivés
tricycliques [6-5-6] polyhétéroaromatiques à visée
thérapeutique potentielle**

THÈSE dirigée par :

M. Gérard GUILLAUMET

Professeur, Université d'Orléans, France

M. Mohamed AKSSIRA

Professeur, Université Hassan II de Casablanca, Maroc

CO-ENCADRANTS :

M. Ahmed EL HAKMAOUI

Professeur, Université Hassan II de Casablanca, Maroc

M. Sylvain ROUTIER

Professeur, Université d'Orléans, France

RAPPORTEURS :

M. Vincent DALLA

Professeur, Université du Havre, URCOM, France

M. Saïd EL KAZZOULI

Professeur, Université Euro-Méditerranéenne Fès, Maroc

JURY

M. Khalid Bougrin (Président du jury) Professeur, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

M. Yves TROIN

Professeur, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Clermont-Ferrand, France

M. Vincent DALLA

Professeur, Université du Havre, URCOM, France

M. Saïd EL KAZZOULI

Professeur, Université Euro-Méditerranéenne Fès, Maroc

M. Gérard GUILLAUMET

Professeur, Université d'Orléans, France

M. Mohamed AKSSIRA

Professeur, Université Hassan II de Casablanca, Maroc

M. Sylvain ROUTIER

Professeur, Université d'Orléans, France

M. Ahmed EL HAKMAOUI

Professeur, Université Hassan II de Casablanca, Maroc

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), à l'Université d'Orléans, sous la direction des professeurs Gérard Guillaumet, Sylvain Routier, Mohamed Akssira et Ahmed El hakmaoui. Je tiens à adresser mes premiers remerciements aux Professeurs Gérard GUILLAUMET et Sylvain ROUTIER pour m'avoir accueillie au sein de leur équipe de recherche.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Professeur Gérard GUILLAUMET pour m'avoir encadré, soutenue et guidé pendant ces trois années de thèse. Sa patience, sa combativité et surtout ses précieux conseils m'ont été d'une aide considérable, et m'ont permis de m'épanouir au sein de son groupe. J'associe à ces remerciements le Professeur Sylvain ROUTIER. Sa disponibilité ainsi que ses conseils avisés m'ont indéniablement permis de mener à bien mes travaux de recherches dans d'excellentes conditions.

Mes remerciements vont également au Professeur Ahmed EL HAKMAOUI pour son permanent suivi, son co-encadrement et son soutien au cours de cette thèse. Mes vifs remerciements s'adressent au Professeur Mohamed AKSSIRA qui sans lui ce travail n'aurait pas abouti. Il m'est difficile d'exprimer toute ma reconnaissance pour son permanent soutien, sa patience et surtout sa confiance dont il a toujours témoigné. Qu'il trouve ici l'expression de mon plus grand respect.

Je remercie les membres du jury, les professeurs : V. dalla, S. EL Kazzouli, et Y. Troin d'avoir aimablement accepté de juger mes travaux de thèse ainsi que le professeur K. Bougrin d'avoir accepté de présider le jury.

J'adresse mes remerciements aux Professeurs Jean-Michel Léger et Christian Jarry de l'Université de Bordeaux II pour leur travail de caractérisation structurale par radiocristallographie de quelques structures de mon travail.

Grâce à la professeur Sabine-Berteina Raboin j'ai pu effectuer des vacations de TP durant ma thèse. Je tiens à la remercier chaleureusement, ainsi que toutes les personnes que j'ai côtoyées au cours de ces séances de TP.

Une pensée particulière aux membres de laboratoire 9 et 10: Frédéric (pour son organisation parfaite du labo), Rajaa, Lilianna, Karen, Jonnathan, Nuno, Matthieu, Joseph,

Abdelaziz, Anthony et Sandra ainsi que tous les anciens. Je leur dit merci pour toutes les discussions tant au niveau chimie que personnelles. Spéciale remerciements à mes camarades maghrébins Aziz, Ibtissam, les deux momos marocains, Jabrane et bien sur ma fidèle amie Zahira. Je ne saurai oublier : Pascal, Marie madeleine, Yann ainsi que tous les membres de l'ICOA (étudiants, chercheurs et professeurs) pour leur aimable sympathie.

Enfin, j'exprime ma plus profonde gratitude à ma famille pour son soutien inconditionnel et indéfectible durant ces trois années de thèse. Finalement, je remercie du fond de coeur mon Ayoub pour sa compréhension, ses encouragements et toute son aide.

*A la mémoire de mon père
Aux sacrifices de ma mère*

Abréviations

A

AcOEt : Acétate d'éthyle.
AcOH : Acide acétique.
Ar : Aryle.

B

Boc : *Tert*-butyloxycarbonyle.
BOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium.

C

CCM : Chromatographie sur couche mince.
CDKs : Kinases dépendantes des cyclines.
CuBr.Me₂S : Complexe bromure de cuivre-diméthylsulfure.
CuMeSal : 3-Méthyl salicylate de cuivre.
CuTC : 2-Thiophénecarboxylate de cuivre.
coll. : Collaborateurs.
Conv. : Conversion.
Cy : Cyclohexyle.

D

d : doublet.
dd : Doublet de doublet.
dt : Doublet de triplet.
DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène.
DCM : Dichlorométhane.
DME : 1,2-Diméthoxyéthane.
DMF : N,N-Diméthylformamide.
DMSO : Diméthylsulfoxyde.
dppf : 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène.

E

EP : Ether de pétrole.
EtOH : Ethanol.
Et₃N : Triéthylamine.
éq. : Equivalent.

H

h : Heure.
h : heptuplet (RMN).
H_{ar} : Proton aromatique.
H_{benz} : Proton benzilique.
H_{thioph} : Proton thiophénique.
H_{morph} : Proton morpholinique.

H_{pyri} : Proton pyridinique.
H_{ph} : Proton phénylique.
H_{pip} : Proton pipéridinique.
H_{pipér} : Proton pipérazinique.
H_{pyrr} : Proton pyrrolidinique.
HRMS : Spectroscopie de masse à haute résolution.
(Hét)Ar : Hétéroaromatique.
Hz : Hertz.
HObt : Hydroxybenzothiazole.
HMPA : Hexaméthylphosphoramide.

I

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

J

J : Constante de couplage.
Jrs : jour

K

K₂CO₃ : Bicarbonate de potassium.
***t*-BuOK** : *tert*-butoxide de potassium.

M

m : Multiplet.
Me : Méthyle.
MeOH : Méthanol.
mg : Milligramme.
MgSO₄ : Sulfate de magnésium.
ml : Millilitre.
mmol : Millimole.
M.O : Micro-Ondes.
Min : minute.
MeCN : Acétonitrile.

N

Na₂CO₃ : Bicarbonate de sodium.
NaH : Hydrure de sodium.
NaHCO₃ : Hydrogénocarbonate de sodium.
NaOH : Hydroxyde de sodium.
NaOMe : Méthanolate de sodium.
Nu : Nucléophile.
NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidone

P

Pd : palladium.
PE : Ether de Pétrole
Ph : Phényle.
PMB : *p*-méthoxybenzyle.
ppm : Partie par million.

PPh₃ : Triphénylphosphine.
Pd(PPh₃)₄ :Tétrakis(triphenylphospine)palladium(0).
Pd(PPh₃)₂Cl₂ : Chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II).
Pd(OAc)₂ : Acétate de palladium.
PyBrOP : Hexafluorophosphate de Bromo-tris-pyrrolidino phosphonium.

Q

q : Quadruplet.

R

RMN : Résonance magnétique nucléaire.
Rdt : Rendement.

S

s : Singulet.

T

t : Triplet.
td : Triplet de doublet.
T : Température.
t.a. : Température ambiante.
TFA : Acide trifluoroacétique.
THF : Tétrahydrofurane.

X

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

SOMMAIRE

Remerciement	3
Abréviation.....	7
Sommaire	9
Introduction Générale	13
<u>Chapitre I : Etude Bibliographique</u>	15
I. Rappel Bibliographique	16
I. 1. Hétérocycles possédant une base pyrazolopyrimidinique et pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyridazine.....	16
I. 1. A. Intérêt biologique des pyrazolopyrimidines.....	16
I. 1. B. Intérêt biologique des pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyridazines	18
I. 2. Rappels bibliographique sur les pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridines	20
I. 2. A. Intérêt biologique des pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridines	20
I. 2. B. Principales méthodes de synthèse des pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridine	22
II. Voies d'accès aux pyridopyrazolopyrimidines et pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-<i>d</i>]pyridazines	28
II. 1. Synthèse du noyau pyridopyrazolopyrimidine	28
II. 1. A. A partir d'iodure de 1-amino-4,6-diphényl-2-méthylthiopyridinium	28
II. 1. B. A partir d'iodure de <i>N</i> -aminopyridinium	31
II. 1. C. A partir de la 3-aminopyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridine	32
II. 2. Synthèse du noyau pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyridazine.....	34
II. 2. A. A partir de la 2,3-dibenzoylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridine.....	34
<u>Chapitre II : Synthèse et réactivité de la 1,4-dichloro-pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-<i>d</i>]pyridazine</u>	36
Introduction	37
I. Synthèse du précurseur chloré	37
I .1. Rétrosynthèse envisagée	37
I .2. Synthèse du précurseur A.....	38
I. 2. A. Synthèse de diester C	38
I. 2. B. Réactivité de diester vis-à-vis de l'hydrazine	39
I. 2. C. Préparation de la 1,4-dichloropyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyridazine	40

II. Réactivité de la 1,4-dichloropyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-d]pyridazine	41
II .1. Réactivité vis-à-vis de la réaction de substitution nucléophile aromatique	41
II. 1. A. Rappels bibliographiques.....	41
II. 1. B. Mise au point des conditions de S _N Ar.....	44
II. 1. C. Elucidation structurale du composé 6a	47
II. 1. D. Réactivité du composé 6a vis-à-vis des réactions de S _N Ar	47
II .2. Réactivité vis-à-vis du couplage de Suzuki Miyaura.....	49
II. 2. A. Retour sur la bibliographie	49
II. 2. B. Mise au point des conditions.....	51
II. 2. C. Généralisation.....	53
III. Réactivité de la 1-chloro-4-morpholino-pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-d]pyridazine	54
III .1. Couplage de Suzuki en C-1 du composé 6a sous irradiation micro-ondes	54
III .2. Couplage de Buchwald-Hartwig en C-1 du composé 6a.....	56
III. 2. A. Rappel sur la réaction de Buchwald-Hartwig	56
III. 2. B. Réaction de Buchwald-Hartwig en C-1 du composé 6a.....	61
Conclusion	66
<u>Chapitre III: Nouvelle voie d'accès aux dérivés N-3 substitué de la pyrido[2',1' :5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione</u>	68
I. Objectif recherché	69
II. Synthèse convergente de la 2,4-dichloropyrido[2',1' :5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine.....	70
II .1. Rétrosynthèse envisagée	70
III. Synthèse du noyau pyrido[2',1' :5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4-dione.....	70
III .1. Rappels bibliographiques	71
III .2. Application à la pyrido[2',1' :5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4-dione.....	73
III. 2. A. Préparation de l'acide 3-(méthoxycarbonyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-2-carboxylique 37.....	73
III. 2. B. Réarrangement de Curtius à partir de composé 37	75
III. 2. C. Synthèse d'urées possédant le noyau pyrazolo[1,5-a]pyridine.....	76
III. 2. D. Valorisation de l'azoture d'acyle intermédiaire de passage lors de la transformation de Curtius de 37.....	79
III. 2. E. Synthèse de la pyrido[2',1' :5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4-dione N-3-substituées	80
IV. Accès à la 2,4-dichloropyrido[2',1' :5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine.....	82
V. Réactivité de la 2,4-dichloropyrido[2',1' :5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine	83

Conclusion	84
Chapitre IV: Synthèse et réactivité de la 2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-<i>d</i>]pyrimidin-4(3<i>H</i>)-one.....	85
I. Synthèse de la 2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-<i>d</i>]pyrimidin-4(3<i>H</i>)-one	86
I .1. Objectif.....	86
I .2. Approche rétrosynthétique	87
I .3. Synthèse du 2-aminopyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridine-3-carboxylate de méthyle 63	87
I .4. Réactivité du 2-aminopyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridine-3-carboxylate de méthyle 63 vis-à-vis de divers isothiocyanates.....	88
I .5. Approche <i>via</i> le thiophosgène	91
I .6. Approche <i>via</i> l'isothiocyanate de benzoyle	92
I .7. Synthèse de la 2-thioxo-2,3-dihydropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidin-4(1 <i>H</i>)-one	93
II. Synthèse et réactivité de la 2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-<i>d</i>]pyrimidin-4(3<i>H</i>)-one	94
II .1. Formation du thioether 69.....	94
II .2. Réactivité de la position C-2 des deux composés 68 et 69	94
II. 2. A. Intérêt du couplage de Liebeskind-Srogl	95
II. 2. B. Tentatives de couplage de Liebeskind-Srogl.....	98
III. Etude de réactivité de la position C-4 du composé 69	100
III .1. Retour sur la bibliographie	100
III. 1. A. Principaux sels phosphoniums existants	101
III. 1. B. Application à la formation directe de liaisons C-C et C-N par l'intermédiaire d'un sel de phosphonium	102
III .2. Réactivité de la position C-4 vis-à-vis des substitutions nucléophiles aromatiques	108
III. 2. A. Synthèse de la 4-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine 70.....	108
III. 2. B. Amination de la position C-4 au départ de 69 et 70	109
III.3. Arylation directe de la position C-4 du dérivé 69 par couplage de Suzuki-Miyaura	115
III. 3. A. Bref aperçu sur le mécanisme	118
IV. Réactivité de la position C-2 de 73 et 79 vis-à-vis du couplage de Liebeskind-Srogl.....	119

V. Valorisation de composé 70 chloré: vers la formation d'un dérivé mono-substitué en position C-2	124
Conclusion	126
Chapitre V: Synthèse et réactivité de la 6-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one.....	127
I. Objectif.....	128
II. Synthèse de la 6-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one	129
II .1 . Approche rétrosynthétique.....	129
II .2 . Synthèse de la 5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridine-2,3-dicarboxylate de diméthyle ..	129
II. 2. A. Aperçu bibliographique	129
II. 2. B. Formation de sel pyridinium <i>p</i> -chloré	135
II .3 . Accès au dérivé 6-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one	137
III. Etude de réactivité de la 6-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one	139
III .1 . Tentative d'arylation directe du dérivé 112.....	139
III .2 . Couplage de Suzuki-Miyaura à partir du précurseur 112.....	140
III .3 . Arylation directe de la position C-4 des dérivés C-6 arylés au moyen du PyBrOP	142
III .4 . Réactivité de la position C-2 vis-à-vis du couplage de Liebeskind-Srogl.....	145
Conclusion	146
Conclusion générale et perspectives	148
Partie expérimentale.....	154
Conditions Générales	155
I. Indications générales	155
II. Récapitulatif des produits	157
III. Préparation et caractérisation	162
Products of chapter II	162
Products of chapter III	213
Products of chapter VI	233
Products of chapter V	272
Références bibliographiques.....	302

Introduction générale

La recherche de nouveaux outils synthétiques et leur application à la synthèse de nouvelles structures hétérocycliques constituent le cœur d'activités de recherche d'un grand nombre de chimistes organiciens. En s'aidant du savoir faire de leurs collègues biologistes, en vue d'une potentielle application au niveau thérapeutique, ces équipes sont en étroite collaboration pour la découverte de nouveaux composés biologiquement actifs susceptibles d'aboutir à de nouveaux médicaments.

Dans cette optique, et depuis plusieurs années, notre équipe développe des approches méthodologiques innovantes orientées vers la mise au point de chimiothèques originales de nouvelles structures hétérocycliques en s'appuyant sur la catalyse par les complexes à base de palladium. C'est dans ce contexte que se situe l'essentiel de mes travaux de thèse avec comme objectif la conception d'une chimiothèque construite autour de plusieurs squelettes tricycliques plans polyazotés, méconnus à ce jour.

Ce manuscrit est organisé en 5 chapitres, le premier sera consacré à une étude bibliographique expliquant notre choix de ce type de squelette en mettant en avant l'intérêt biologique des entités bicycliques associées à celles-ci (Figure 1). La famille des pyrazolopyridines, précurseurs clés dans notre synthèse, sera particulièrement développée en présentant plus en détails ses principales voies de synthèse. Nous montrerons en fin de ce chapitre le peu de travaux existants donnant accès au même arrangement tricyclique ciblé.

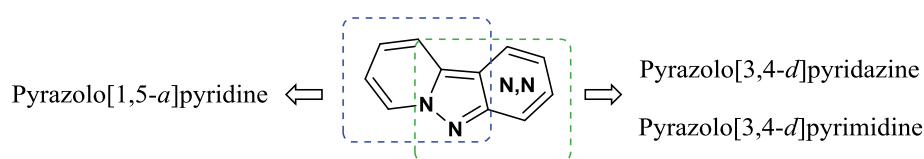


Figure 1. Structure des bicycles constituant la base des tricycles ciblés

Le second chapitre évoquera la préparation de la 1,4-dichloropyrido [1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyridazine à partir d'iodure d'aminopyridinium commercial. L'étude de réactivité de cette entité vis-à-vis des réactions de couplages palladiés et des substitutions nucléophiles aromatiques sera également rapportée.

Le troisième chapitre rappelle en premier lieu les travaux antérieurs réalisés au laboratoire concernant la synthèse de quelques hémiesters hétérocycliques, précurseurs clés pour la construction d'un cycle pyrimidinone. En s'appuyant sur ce savoir faire, l'accès à de

nouvelles pyrazolopyridines et pyrido[1',2': 1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinediones substituées en position *N*-3 sera exposé. Enfin, nous présenterons les efforts déployés pour exploiter les deux positions *C*-2 et *C*-4 de la 2,4-dichloro pyrido[1',2': 1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine. Les modulations au départ de ce dérivé dichloré s'avérant difficiles, le développement d'un nouveau noyau de structure pyridopyrazolopyrimidinique chimiosélectivement substituable respectivement dans les sommets *C*-2 et *C*-4 fait l'objet d'un quatrième chapitre. Nous avons alors bâti une série de pyrido[1',2': 1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines hautement fonctionnalisées en faisant appel à une technique émergente d'arylation directe au moyen de sels phosphonium au départ d'un carbonyle et de couplage catalysé au palladium et au cuivre.

La découverte d'une telle méthode généralisable et surtout applicable à grande échelle nous a poussé à étendre nos recherches vers la construction d'une troisième classe d'hétérocycles. Il a donc été décidé de travailler dans le cinquième chapitre, autour d'un noyau possédant trois sites potentiellement modulables. Nous détaillerons ainsi l'étude préliminaire menée tant du point de vue de leur synthèse que du point de vue de leur réactivité.

Pour achever le manuscrit, s'ajoute une conclusion générale dans laquelle sont résumés les principaux résultats obtenus et où sont proposées quelques perspectives pour faire suite à ce travail.

CHAPITRE I :

Etude Bibliographique

I. Rappel bibliographique :

Avant d'énumérer le peu de travaux existants sur nos deux tricycles hétéroaromatiques cibles, il était pour nous important de faire référence à quelques travaux portant sur l'importance pharmacologique de trois entités composant ces tricycles à savoir : les pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines, les pyrazolo[3,4-*d*]pyridazines, et les pyrazolo[1,5-*a*]pyridines (Figure 2).

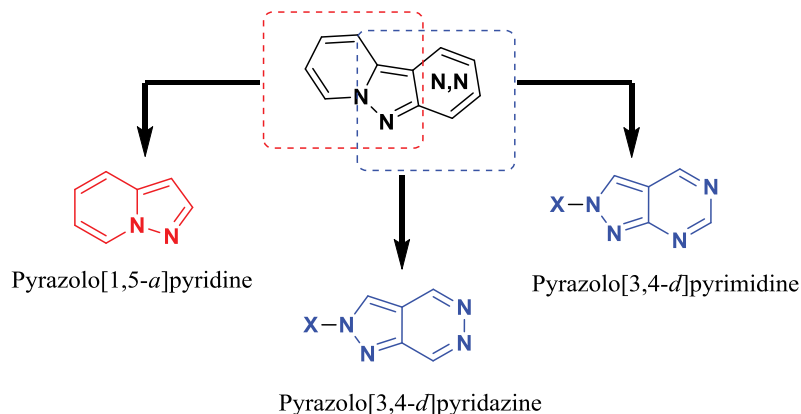


Figure 2.

I. 1. Hétérocycles possédant une base pyrazolopyrimidinique et pyrazolopyridazinique

I. 1. A. Intérêt biologique des pyrazolopyrimidines :

Les pyrazolopyrimidines peuvent exister sous diverses formes isomères telles que les pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines et le pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidines, ¹ molécules qui constituent la base structurale de plusieurs classes de médicaments. Comme illustré dans la Figure 3, nous ne présenterons ici que deux des principaux médicaments très connus de nos jours.

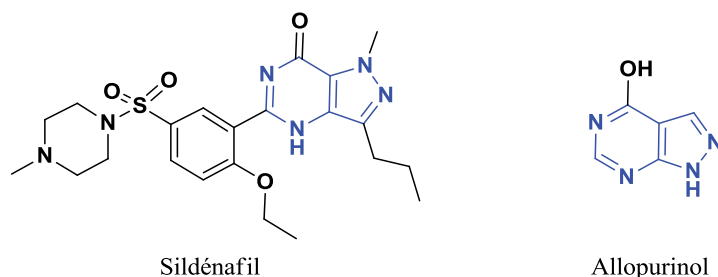


Figure 3.

¹ a) R. Jonas, H.-m. Eggenweiler, P. Schelling, M. Christadler, N. Beier, DE19942474, **2001**; *Chem. Abstr.* **2001**, 134, 222724; b) M. Boolell, M. J. Allen, S. A. Ballard, S. Gepi-Attee, G. J. Muirhead, A. M. Naylor, I. H. Osterloh, C. Gingell, *Int. J. Impot. Res.* **1996**, 8, 47; c) M. Boolell, S. Gepi-Attee, J. C. Gingell, M. J. Allen, *Br. J. Urol.* **1996**, 78, 257; d) N. K. Terrett, A. S. Bell, D. Brown, P. Ellis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1819.

Le sildénafil, connu sous le nom du Viagra®, (Figure 3) est le principe actif d'un médicament appartenant à la classe des inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 (PDE5). Cette molécule issue d'un programme de recherche du laboratoire Pfizer dans les années 1980, était originellement prévue pour le traitement de maladies cardiovasculaires. Peu efficace dans ce domaine, c'est un des effets secondaires qui a attiré l'attention des chercheurs qui ont réorienté le programme de recherche pour aboutir au Viagra®, entité qui permet de traiter les troubles de l'érection chez l'homme ainsi que l'hypertension artérielle pulmonaire.

Par ailleurs, le motif pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine ² compte parmi les hétérocycles ayant suscité un intérêt considérable du fait du fort potentiel qu'il représente dans l'élaboration de molécules bioactives. Par exemple, l'allopurinol (Figure 3), synthétisé pour la première fois par Robins,³ est utilisé en clinique humaine comme médicament dans le traitement de la maladie de la goutte, pathologie caractérisée par une augmentation du taux de l'acide urique dans le sang.⁴

Par ailleurs, plusieurs autres composés renfermant l'entité pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine ont été décrits comme présentant de nombreuses propriétés pharmaceutiques, comme par exemple antiviraux potentiels,⁵ inhibiteurs de kinases,⁶ antagonistes des récepteurs de l'adénosine,⁷ modulateurs de glutamate (antituberculeux)⁸ voire utilisables comme antibiotiques.⁹

² M. Chauhan, R. Kumar, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5657.

³ R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 784.

⁴ a) T.-F. Yu, A. B. Gutman, *Am. J. Med.* **1964**, *37*, 885; b) R. W. Rundles, J. B. Wyngaarden, G. H. Hitchings, G. B. Elion, H. R. Silberman, *Trans. Assoc. Am. Phys.* **1963**, *76*, 126; c) J. R. Klinenberg, S. E. Goldfinger, J. E. Seegmiller, *Ann. Intern. Med.* **1965**, *62*, 639.

⁵ a) J.-H. Chern, K.-S. Shia, T.-A. Hsu, C.-L. Tai, C.-C. Lee, Y.-C. Lee, C.-S. Chang, S.-N. Tseng, S.-R. Shih, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2519; b) T. A. Bektemirov, E. V. Chekunova, I. A. Korbukh, Y. N. Bulychev, N. G. Yakunina, M. N. Preobrazhenskaya, *Acta Virol.* **1981**, *25*, 326.

⁶ a) P. Diner, J. P. Alao, J. Soederlund, P. Sunnerhagen, M. Groetli, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4872; b) L.-L. Yang, G.-B. Li, H.-X. Yan, Q.-Z. Sun, S. Ma, P. Ji, Z.-R. Wang, S. Feng, J. Zou, S.-Y. Yang, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 30.

⁷ a) S. Taliani, C. La Motta, L. Mugnaini, F. Simorini, S. Salerno, A. M. Marini, F. Da Settimo, S. Cosconati, B. Cosimelli, G. Greco, V. Limongelli, L. Marinelli, E. Novellino, O. Ciampi, S. Daniele, M. L. Trincavelli, C. Martini, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3954; b) D. Briel, R. Aurich, U. Egerland, K. Unverferth, *Pharmazie* **2005**, *60*, 732; c) S.-A. Poulsen, R. J. Quinn, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4156; d) F. Da Settimo, G. Primofiore, C. La Motta, S. Taliani, F. Simorini, A. M. Marini, L. Mugnaini, A. Lavecchia, E. Novellino, D. Tuscano, C. Martini, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5162; e) L. Antonioli, M. Fornai, R. Colucci, N. Ghisu, F. Da Settimo, G. Natale, O. Kastsichenko, E. Duranti, A. Viridis, C. Vassalle, C. La Motta, L. Mugnaini, M. C. Breschi, C. Blandizzi, M. Del Tacca, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *322*, 435.

⁸ A. R. Trivedi, B. H. Dholariya, C. P. Vakhariya, D. K. Dodiya, H. K. Ram, V. B. Kataria, A. B. Siddiqui, V. H. Shah, *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 1887.

I. 2. B. Intérêt biologique des pyrazolo[3,4-*d*]pyridazines:

La synthèse de nouveaux analogues structuraux des pyrazolo[3,4-*d*]pyridazines a fait l'objet, jusqu'à ce jour, d'un nombre limité de travaux de synthèse.¹⁰ Pareillement, sur le plan biologique cette série hétérocyclique reste relativement peu étudiée, le peu de travaux existant fait d'elle une famille d'agents biologiques intéressants méritant d'être exploitée. Par exemple, les dérivés de la ribofuranosylpyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-7-ones en série nucléosidiques (Figure 4) on été trouvés comme posséder des propriétés antiherpétiques.¹¹

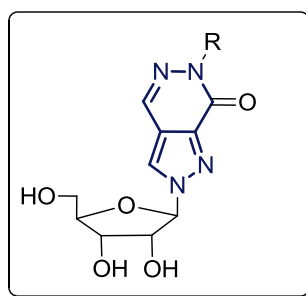


Figure 4. Dérivé de la ribofuranosylpyrazolo [3,4-*d*] pyridazine-7-one

Par ailleurs, d'autres dérivés pyrazolo[3,4-*d*]pyridaziniques (molécule **I**, Figure 5) ont été également testés comme agents antifongiques ainsi qu'antibactériens notamment contre les bactéries Gram négatifs et Gram-positifs.¹² L'évaluation antibactérienne de ceux-ci (molécule **II**, Figure 5) a été re-examinée en 2007 par Bildirici et *al.*¹³

Tout récemment, il a été montré que quand cette entité bicyclique comporte des groupes diaryl-sulfone (molécule **III**, Figure 5), elle manifeste une forte action microbienne.¹⁴ L'activité anti-inflammatoire potentielle des pyrazolo[3,4-*d*]pyridazines de type **IV** a également été rapportée.¹⁵

⁹ a) B. S. Holla, M. Mahalinga, M. S. Karthikeyan, P. M. Akberali, N. S. Shetty, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2040; b) D. Bhambi, V. K. Salvi, J. L. Jat, S. Ojha, G. L. Talesara, *J. Sulfur Chem.* **2007**, *28*, 155.

¹⁰ a) M. A. F. Sharaf, F. A. Abd El-Aal, G. E. H. Elgemeie and A. A. El-Damaty, *Arch. Pharm.* **1991**, *324*, 585; b) A. Stimac, B. Stanovnik, M. Tisler and L. Golic, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6915; c) J. P. Marquet, J. D. Bourzat, J. André-Louisfert, E. Bisagni, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 435.

¹¹ P. G. Baraldi, S. Manfredini, R. Romagnoli, L. Stevanato, A. N. Zaid, R. Manservigi, *Nucleos. Nucleot.* **1998**, *17*, 2165.

¹² E. Akbas, I. Berber, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 401.

¹³ İ. Bildirici, A. Şener, İ. Tozlu, *Med. Chem. Res.* **2007**, *16*, 418.

¹⁴ M. Mady, T. Saleh, A. El-Kateb, N. Abd El-Rahman, S. Abd El-Moez, *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *1*.

¹⁵ O. I. El-Sabbagh, S. Mostafa, H. A. Abdel-Aziz, H. S. Ibrahim, M. M. Elaasser, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, *346*, 1.

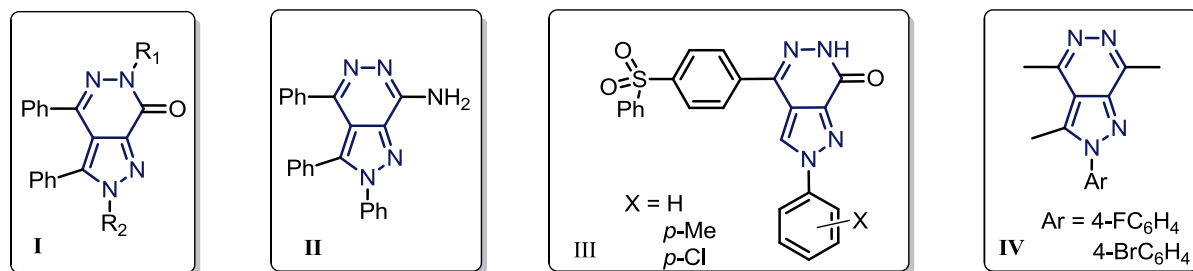


Figure 5.

D'autres pharmacophores de structure **V** (Figure 6) ont été évalués en tant qu'agents anti-oestrogènes et anti-tumoraux notamment sur des lignés cellulaires du cancer du sein et de l'ovaire.¹⁶

Recemment, de nouvelles charpentes pyrazolo[3,4-*d*]pyridazinones (molécules **VI**, Figure 6) ont prouvé leur efficacité en tant qu'inhibiteur sélectif de la phosphodiésterase 4, montrant des IC₅₀ de l'ordre du nanomolaire.¹⁷ La même efficacité a été démontrée avec certaines pyrazolo[3,4-*d*]pyridazinones (molécules **VII**, Figure 6) qui s'avèrent être de très bons inhibiteurs des PDE de type 5 et 6, avec, en particulier des potentialités comme agents vasodilatateurs.¹⁸

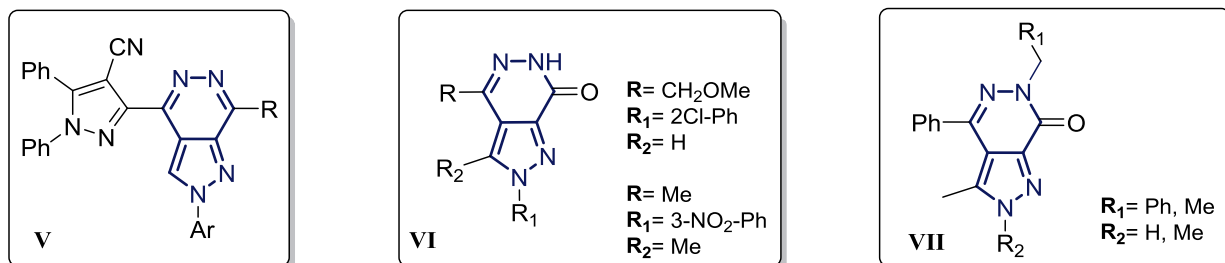


Figure 6.

Dans la suite du manuscrit, nous allons plus largement focaliser nos propos sur la description des dérivés de la pyrazolo[1,5-*a*]pyridine et, en particulier, sur leur intérêt biologique ainsi que sur les principales voies leurs donnant accès.

¹⁶ A. M. Farag, K. A. K. Ali, T. M. A. El-Debss, A. S. Mayhoub, A.-G. E. Amr, N. A. Abdel-Hafez, M. M. Abdulla, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5887.

¹⁷ P. Biagini, C. Biancalani, A. Graziano, N. Cesari, M. P. Giovannoni, A. Cilibrizzi, V. D. Piaz, C. Vergelli, L. Crocetti, M. Delcanale, E. Armani, A. Rizzi, P. Puccini, P. M. Gallo, D. Spinabelli, P. Caruso, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 3506.

¹⁸ V. D. Piaz, M. C. Castellana, C. Vergelli, M. P. Giovannoni, A. Gavaldà, V. Segarra, J. Beleta, H. Ryder, J. M. Palacios, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2002**, 17, 227.

I. 2. Rappels bibliographiques sur les pyrazolo[1,5-*a*]pyridines

I.2.A. Intérêt biologique des pyrazolo[1,5-*a*]pyridines

Comme précédemment annoncé le bicyclic pyrazolo[1,5-*a*]pyridine est connu pour ces diverses applications thérapeutiques, d'où un grand nombre de recherches concernant ce bicyclic dans le domaine pharmacologique.

Les pyrazolo[1,5-*a*]pyridines sont, par exemple, décrites comme de potentiels antagonistes sélectifs du récepteur de l'adénosine de type A1 (molécule **I** et **II**, Figure 7),¹⁹ possédant, de ce fait, une importante activité diurétique.

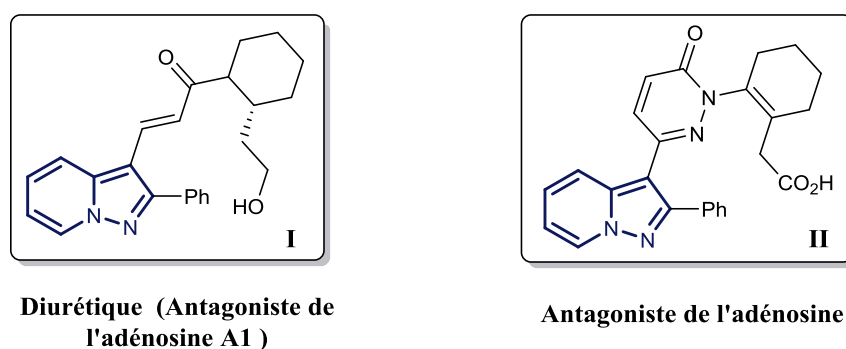


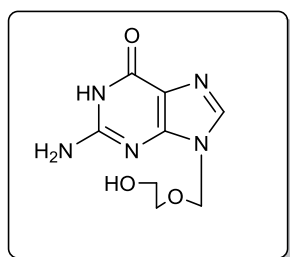
Figure 7.

D'autre part, certains dérivés de la pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (molécule **I**, Figure 8) ont également été rapportés pour posséder une activité supérieure à celle de l'acyclovir et du valacyclovir²⁰ médicaments utilisés comme agents anti-herpétiques.²¹

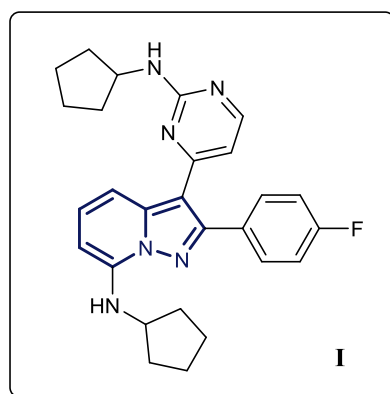
¹⁹ a) A. Akahane, H. Katayama, T. Mitsunaga, T. Kato, T. Kinoshita, Y. Kita, T. Kusunoki, T. Terai, K. Yoshida, Y. Shiokawa, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 779; b) Y. Shiokawa, A. Akahane, H. Katayama, T. Mitsunaga, EP497258, **1992**; *Chem. Abstr.* **1992**, 117, 205214.

²⁰ E. DeJesus, A. Wald, T. Warren, T. W. Schacker, S. Trottier, M. Shahmanesh, J. L. Hill, f. T. V. I. H. S. Group, *J. Infect. Dis.* **2003**, 188, 1009.

²¹ a) B. A. Johns, K. S. Gudmundsson, E. M. Turner, S. H. Allen, V. A. Samano, J. A. Ray, G. A. Freeman, F. L. Boyd Jr, C. J. Sexton, D. W. Selleseth, K. L. Creech, K. R. Moniri, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2397; b) B. A. Johns, K. S. Gudmundsson, E. M. Turner, S. H. Allen, D. K. Jung, C. J. Sexton, F. L. Boyd, M. R. Peel, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9001.



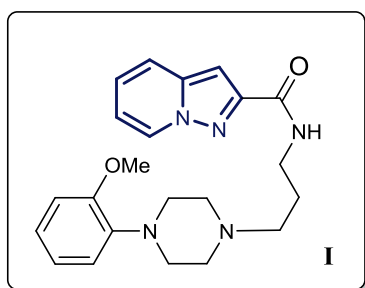
Acyclovir (ACV)



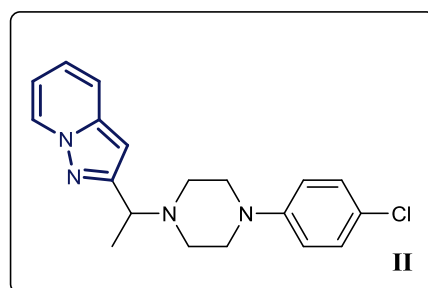
Antiherpétique

Figure 8.

Par ailleurs, les pyrazolo [1,5-*a*] pyridines (molécules **I** et **II**, Figure 9) sont connues pour leur capacité à agir en tant qu'agonistes et antagonistes de dopamine et sont utilisés dans le traitement de plusieurs pathologies telles que la maladie de Parkinson ainsi que la schizophrénie.²²



Antagoniste D3



Antagoniste D4

Figure 9.

Kirk L. Stevens et ses *coll.* ont également révélé l'importance du motif pyrazolopyridine dans la conception d'inhibiteurs de la kinase P38 (molécule **I**, Figure 10).²³ Enfin, d'autres équipes ont développé une nouvelle classe de molécules présentant une bonne affinité comme ligands des récepteurs de la mélatonine ainsi qu'antagonistes du récepteur sérotoninergique 5HT₃ (molécules **II**, **III**, Figure 10).²⁴

²² S. Löber, H. Hübner, W. Utz, P. Gmeiner, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2691.

²³ K. L. Stevens, D. K. Jung, M. J. Alberti, J. G. Badiang, G. E. Peckham, J. M. Veal, M. Cheung, P. A. Harris, S. D. Chamberlain, M. R. Peel, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4753.

²⁴ a) T. Koike, T. Takai, Y. Hoashi, M. Nakayama, Y. Kosugi, M. Nakashima, S.-i. Yoshikubo, K. Hirai, O. Uchikawa, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 4207; b) J. Bondo Hansen, J. Weis, P.D. Suzdak, K. Eskesen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 695.

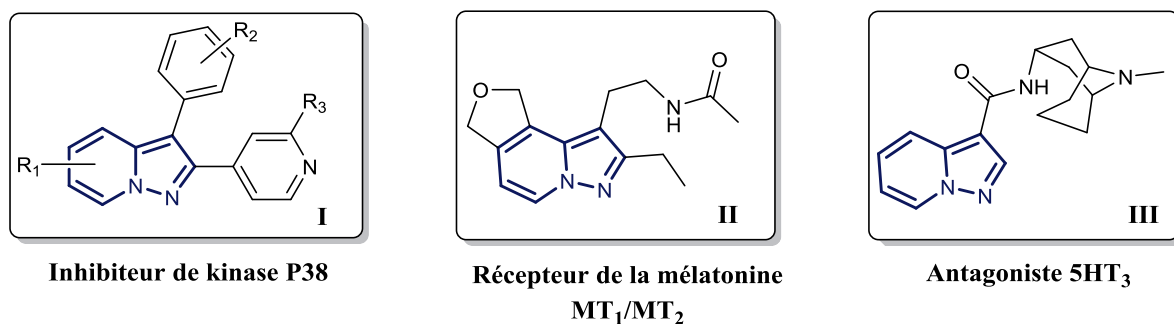


Figure 10.

I. 2. B. Principales méthodes de synthèse des pyrazolo[1,5-*a*]pyridines

- Par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire:

Bien que ces molécules soient fort intéressantes sur le plan biologique, peu de procédés de préparation des pyrazolopyridines ont été rapportés dans la littérature. Parmi ces séquences, une méthode relativement courante implique une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'un dipolarophile sur un sel de *N*-aminopyridinium (Schéma 1).²⁵

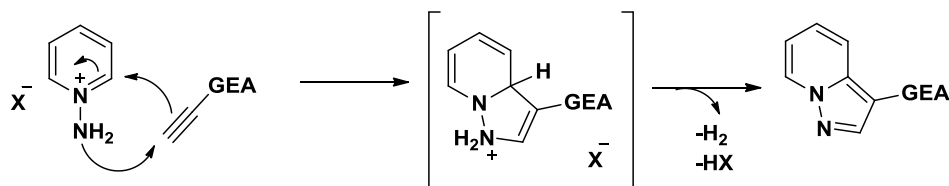


Schéma 1. Synthèse de pyrazolo[1,5-*a*]pyridines *via* une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Pour ce faire le *N*-aminopyridinium est mis en réaction avec un alcyne pour former un intermédiaire bicyclic qui subit ensuite une oxydation, *via* une étape de réaromatisation spontanée ce qui permet de générer le produit voulu.²⁶

Nous résumons quelques exemples pour préparer ces bicycles *via* cette stratégie dans le tableau suivant:

²⁵ a) R. Huisgen, R. Grashey, R. Krischke, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 387; b) R. Krischke, R. Grashey, R. Huisgen, *Liebigs Ann.* **1977**, 498; c) T. Ohe, H. Sueoka, M. Hisadome, K. Yamagami, WO8903385, **1989**; *Chem. Abstr.* **1990**, 112, 7480.

²⁶ F. Couty, G. Evano, A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, "Bicyclic 5-6 Systems with One Bridgehead (Ring Junction) Nitrogen Atom: One Extra Heteroatom 1:0", In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, **2008**, 409.

Tableau 1. Exemples de molécules pyrazolopyridiniques obtenues *via* une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Réaction	Réf.
$X = \text{CH ou N}$ $Y = \text{CH ou N}$ $Z = \text{CH ou N}$	27
DBU, ACN $2 \text{ h, } 25 \text{ }^\circ\text{C, Air}$ 53%	28
$N\text{-Aminopyridinium}$ $\text{mésitylène sulfonate}$ $\text{K}_2\text{CO}_3, \text{DMF, } 0 \text{ }^\circ\text{C-t.a.}$ 56%	29
$\text{K}_2\text{CO}_3, \text{DMF}$ Ethylène glycol $16 \text{ h, } 130 \text{ }^\circ\text{C}$ 38%	30
$\text{K}_2\text{CO}_3, \text{DMF, t.a.}$ 72 h TFA, DCM (4:1) t.a., une nuit $31\text{-}79\%$ Support solide	31

²⁷ L. Qiao, S. Choi, A. Case, T. G. Gainer, K. Seyb, M. A. Glicksman, D. C. Lo, R. L. Stein, G. D. Cuny, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6122.

²⁸ M. Tran-Dube, N. Sach, S. Ninkovic, J. F. Braganza, Q. Huang, B. Johnson, M. R. Collins, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4372.

²⁹ K. A. Johnston, R. W. Allcock, Z. Jiang, I. D. Collier, H. Blakli, G. M. Rosair, P. D. Bailey, K. M. Morgan, Y. Kohno, D. R. Adams, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 175.

³⁰ B. A. Johns in *1-Amino-Pyridinium Iodide*, Vol. John Wiley & Sons, Ltd, **2001**.

³¹ K. Harju, I. Kylaenlahti, T. Paananen, M. Polamo, J. Nielsen, J. Yli-Kauhaluoma, *J. Comb. Chem.* **2006**, 8, 344.

A la suite de ces différentes études, plusieurs limitations sont mises en évidence, limitations notamment liées à la nécessité d'avoir un groupe électro-attracteur fixé sur l'alcène ou l'alcyne initialement engagé. De surcroît, les produits résultants sont généralement isolés avec des rendements relativement faibles, ce qui, par conséquent, restreint considérablement l'accès à ces bicycles, d'où la nécessité de développer des méthodes alternatives permettant une plus grande diversification.

- **Par cyclisation intramoléculaire :**

Diverses réactions mettant en jeu un réarrangement intramoléculaire ont également donné lieu à la formation de dérivés de la pyrazolo[1,5-*a*]pyridine. Par exemple, il est rapporté que la cyclisation intramoléculaire des nitrènes donne naissance à des pyrazolo[1,5-*a*]pyridines **L2** et ce, par simple thermolyse du groupe azido présent sur l'entité **L1** (Schéma 2).³²

Quoique l'accessibilité au substrat azido puisse s'avérer limitée, l'élaboration du dérivé **L2** nécessite une synthèse en plusieurs étapes; la fermeture de cycle, quant à elle, a lieu très aisément.

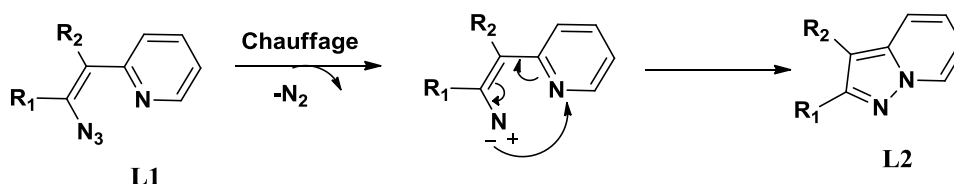


Schéma 2.

Une seconde voie d'accès fait appel à l'intermédiaire azirinique **L4** rapporté comme stable par Brian A. Johns et *coll.*³³ lors de leurs travaux destinés à développer de nouvelles classes d'antiherpétiques. Il s'agit ici d'une réaction de type « one-pot » au départ de l'oxime **L3** avec pour intermédiaire de synthèse l'azirène **L4** (Schéma 3).

³² a) D. Csanyi, G. Hajos, Z. Riedl, G. Timari, Z. Bajor, F. Cochard, J. Sapi, J. Y. Laronze, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1767, b) G. Timari, T. Soos, G. Hajos, A. Messmer, J. Nacs, J. Molnar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2831.

³³ B. A. Johns, K. S. Gudmundsson, E. M. Turner, S. H. Allen, D. K. Jung, C. J. Sexton, F. L. Boyd, M. R. Peel, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9001.

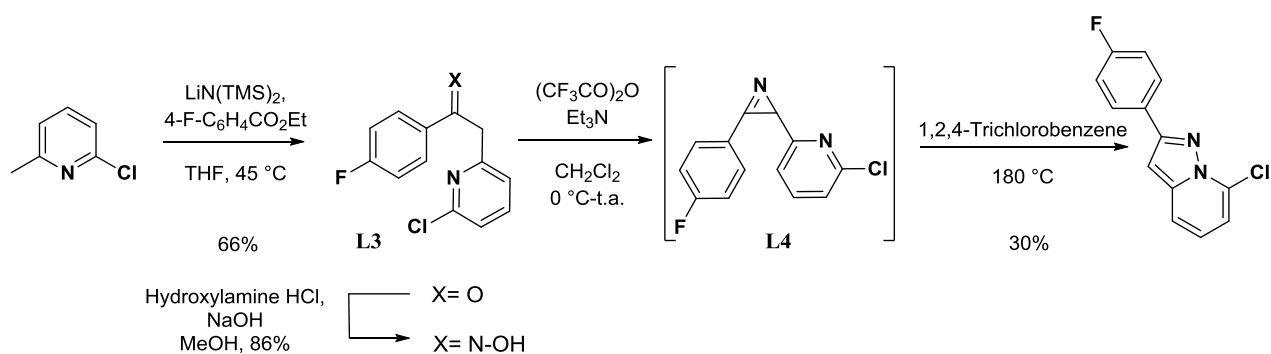


Schéma 3.

De façon similaire, la pyrazolo[1,5-a]pyridine peut être générée au départ de l'éthynylpyridine **L5**, par traitement avec l'*O*-mésitylsulfonylhydroxylamine pour former le sel d'aminopyridinium correspondant **L6** (Schéma 4). Ce dernier, engagé dans une réaction de cyclisation intramoléculaire en milieu basique, donne accès à diverses pyrazolo[1,5-a]pyridines **L7**, substituées en position C-2. Bien que ces dernières soient isolées avec de bons rendements, la seule limitation de ce processus réside dans la préparation de l'alcyne de départ,³⁴ préparation qui nécessite plusieurs étapes.

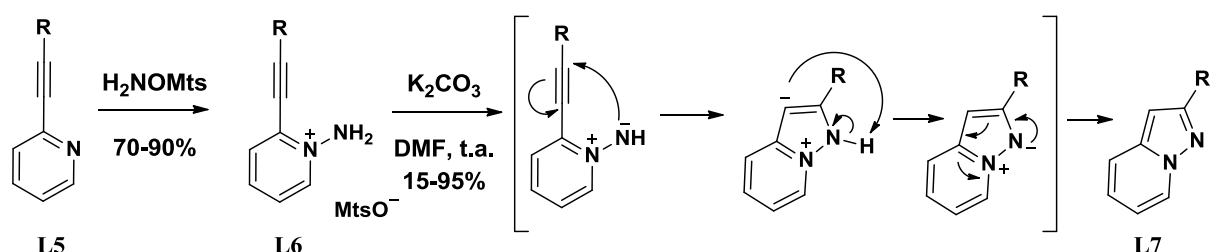


Schéma 4.

• Par un processus radicalaire :

Alternativement, il a été rapporté que la construction du cycle pyrazolopyridinique peut se concevoir *via* un processus radicalaire. En effet Alvarez-Builla³⁵ et *coll.* ont développé une nouvelle approche de synthèse du composé tricyclique **L9** au départ de **L8** en présence de tris(triméthylsilyl)silane (TTMSS) et d'azobisisobutyronitrile (AIBN) (Schéma 5).

³⁴ T. Tsuchiya, H. Sashida, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1109.

³⁵ A. Nunez, A. Garcia de Viedma, V. Martinez-Barrasa, C. Burgos, J. Alvarez-Builla, *Synlett* **2002**, 1093.

Cependant, le procédé procure les dérivés **L9** avec de faibles rendements (2-56%) en raison du clivage compétitif de la matière première conduisant à l'amine **L10**.

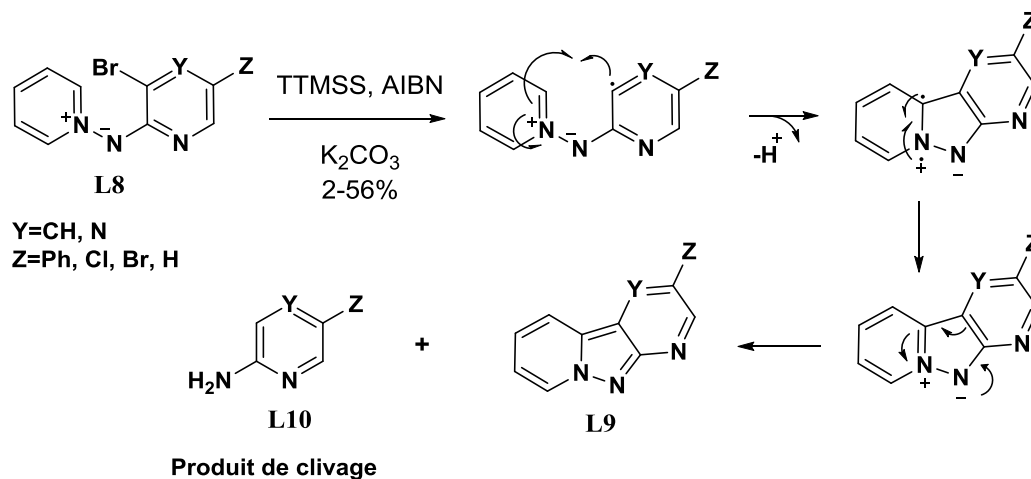


Schéma 5.

- **Par une cascade vinylation/cyclisation :**

Le groupe de Charette rapporte une méthode originale de synthèse des dérivés pyrazolo[1,5-a]pyridiniques par une réaction cascade d'alcénylation directe catalysée au palladium et une cyclisation catalysée par de l'argent au départ des ylures de *N*-iminopyridinium **L11** et de divers iodoalcènes **L12**.³⁶

En effet, lors de leurs travaux d'optimisation menés sur la réaction de vinylation des ylures de *N*-iminopyridinium **L11**, ces auteurs réalisent un essai où ils emploient Ag_2CO_3 au lieu et place de K_2CO_3 ce qui entraîne la formation d'un produit secondaire (Schéma 6). Il s'agit, en fait, du dérivé pyrazolopyridinique **L13** généré *via* deux réactions cascades, l'une concernant l'alcénylation directe catalysée au palladium, l'autre subséquente s'avérant être une réaction de cyclisation intramoléculaire dans laquelle le groupement benzoyle fixé sur l'ion pyridinium est éliminé.

³⁶ J. J. Mousseau, A. Fortier, A. B. Charette *Org. Lett.* **2010**, 12, 516.

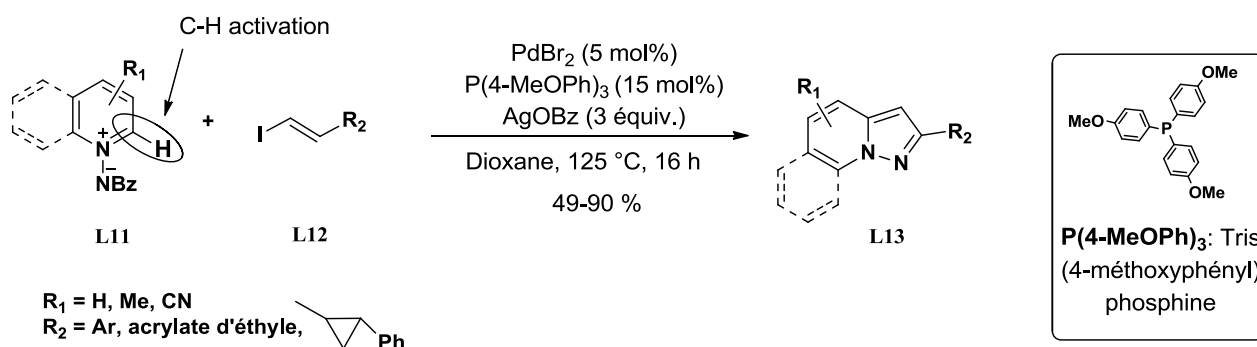


Schéma 6.

• Par une cascade *N*-amination/cyclisation :

Récemment Nishigaya et *coll.* ont établi une méthode simple et générale pour la préparation de 2-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyridines substituées en position C-6. Cette séquence se déroule selon une procédure «one-pot» de *N*-amination/cyclisation (Schéma 7). L'étape de *N*-amination procure le sel *N*-aminopyridinium après réaction de la pyridine **L14** avec la *O*-(mésitylsulfonyl)hydroxylamine, le sel formé **L15** subissant en présence d'une base une cyclisation intramoléculaire pour former l'imine **L16** en équilibre avec l'amine **L17**.³⁷

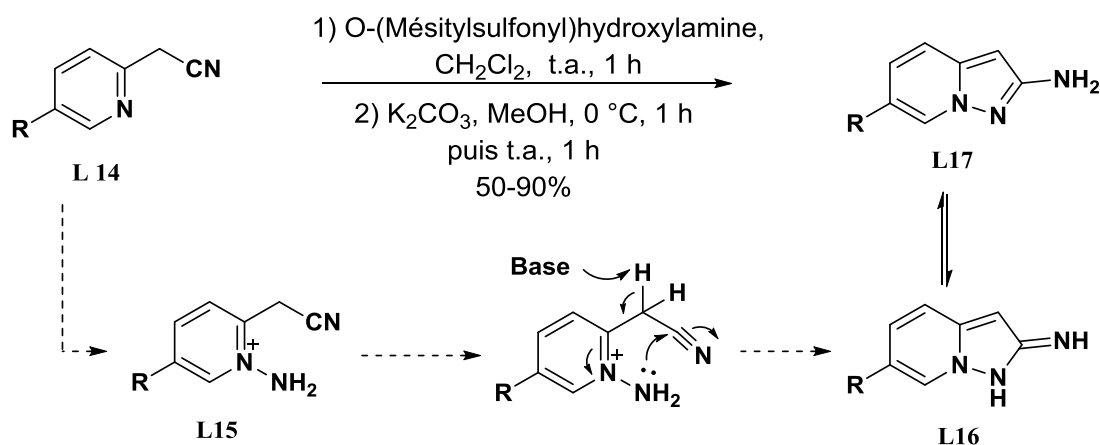


Schéma 7.

³⁷ Y. Nishigaya, K. Umei, E. Yamamoto, Y. Kohno, S. Seto, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5963.

II. Voies d'accès aux pyridopyrazolopyrimidines et pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazines:

II. 1. Synthèse du noyau pyridopyrazolopyrimidine :

A notre connaissance, seuls 2 articles et un brevet ont été rapportés à ce jour pour la synthèse de squelette de pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines. Ces références relatent l'utilisation de différentes réactions évoquées précédemment.²⁵

II. 1. A. A partir d'iodure de 1-amino-4,6-diphényl-2-méthylthiopyridinium

La première méthode décrite en 1981 par Arques et *al.*³⁸ fait intervenir, lors de la première étape, une cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'iodure de 1-amino-4,6-diphényl-2-méthylthiopyridinium **L18** et divers acétonitriles activés par un groupement tel qu'un ester, un amide, un carbohydrazide voire un second groupement nitrile. La réaction est conduite dans divers systèmes base/solvant comme la triéthylamine ou la pyrrolidine dans l'éthanol, ou encore le butylate de potassium dans le *tert*-butanol. Les produits de cycloaddition (**L19a-e**) nécessitent pour leur obtention une recristallisation dans l'éthanol ce qui permet de les isoler avec des rendements variant de moyens à bons (Schéma 8).

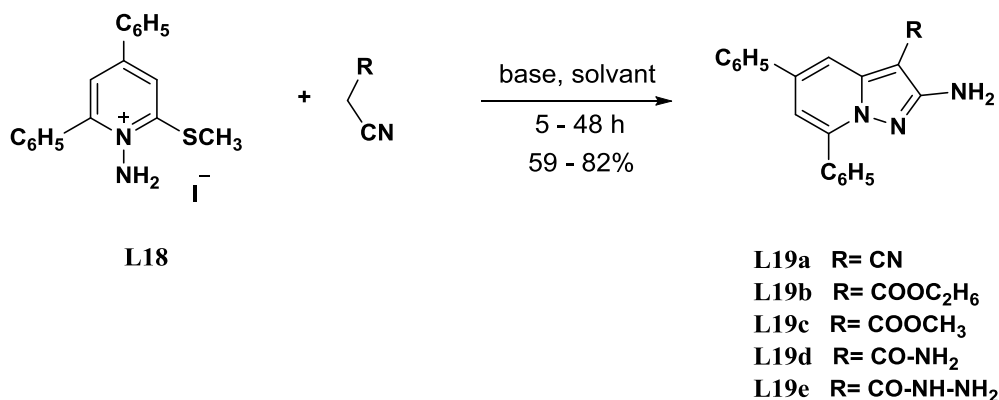


Schéma 8.

L'étape suivante consiste à construire le squelette pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinique correspondant. Pour ce faire, la cyclisation de la 2-amino-5,7-diphénylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbonitrile **L19a** avec des nitriles aliphatiques et aromatiques dans le dioxane, en présence du chlorure d'hydrogène, a permis d'obtenir les produits de cyclisation **L20** et **L21** avec des rendements satisfaisants. Cette même cyclisation

³⁸ A. Arques, H. Hernandez, P. Molina, M. J. Vilaplana, *Synthesis* **1981**, 910.

au départ de **L19d**, a également été effectuée dans le benzène avec le diméthylacétal diméthylformamide appelé communément DMA-DMF, ce qui permet d'accéder au tricycle voulu **L22** (Schéma 9).

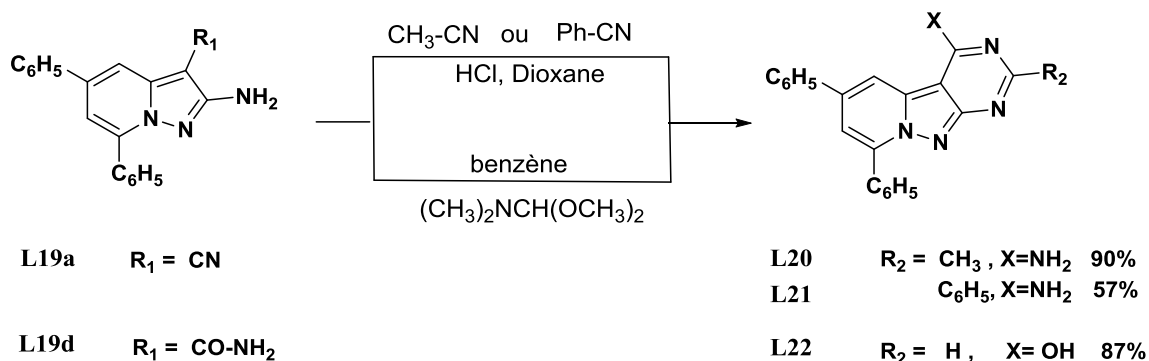


Schéma 9.

Ultérieurement, et dans la continuité de leurs travaux de synthèse de ce type de tricycle, les membres de cette même équipe ³⁹ se sont intéressés à réaliser plusieurs transformations au départ du 2-amino-5,7-diphénylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbonitrile dont la synthèse est proposée (Schéma 8).

La première méthode permet d'accéder à des dérivés pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidiniques monosubstitués en position C-4. En effet, en plaçant **L19a** et du diméthylformamide-diméthylacétal au reflux du benzène pendant 24 h, le dérivé intermédiaire *N,N*-diméthylformimidamide **L23** est isolé avec un rendement de 82%. Ce dernier réagit avec du sulfure d'hydrogène dans l'acétone pour générer le dérivé **L24**.

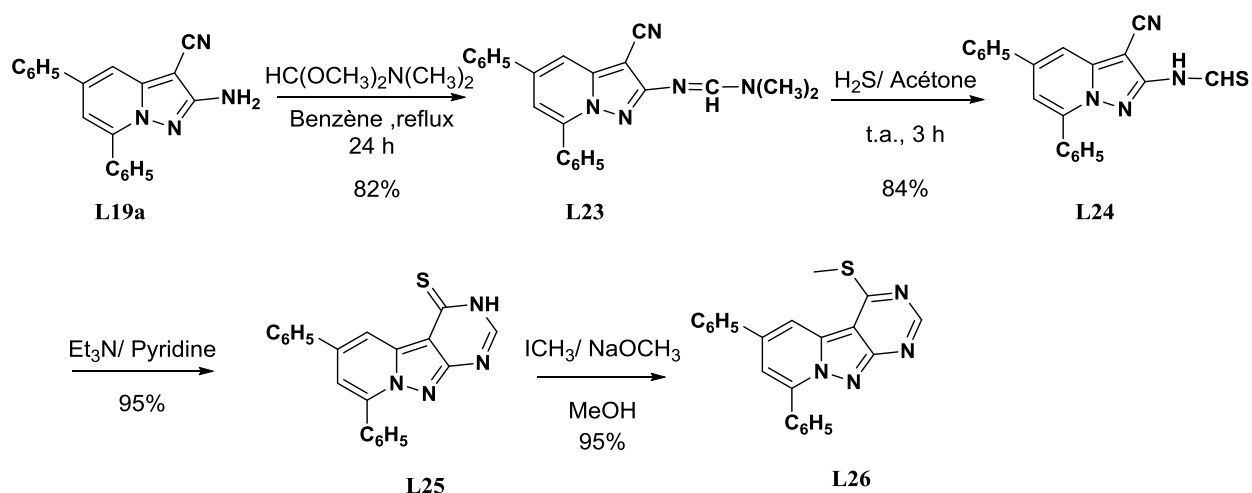


Schéma 10.

³⁹ P. Molina, A. Arques, H. Hernandez, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 685.

Enfin la thioformylamine **L24** est traitée avec un mélange Et₃N/pyridine afin de générer la pyrimidine-4-thione correspondante **L25** qui, par une simple méthylation en présence d'iodométhane et du méthanolate de sodium au sein du méthanol, aboutit au dérivé **L26** souhaité avec un excellent rendement (Schéma 10).

Le traitement de l'aminonitrile **L19a** par du sulfure de carbone au reflux de la pyridine permet de générer la pyrimidine-1,3-dithione **L27** qui subit à son tour une S-méthylation dans les mêmes conditions que celles citées précédemment, le dérivé **L28** étant isolé avec un bon rendement de 80% (Schéma 11).

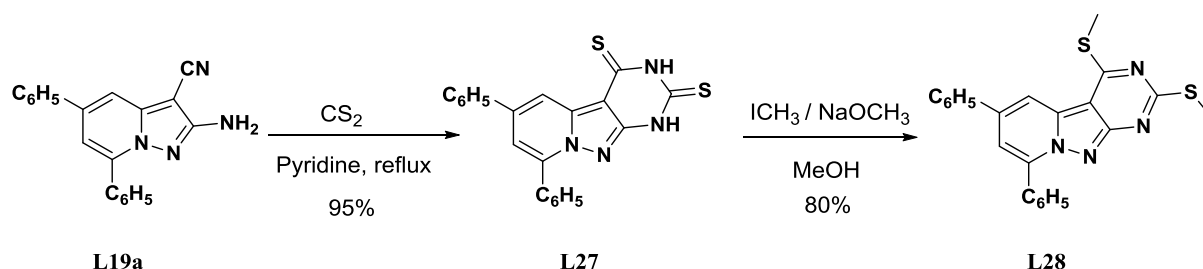


Schéma 11.

A noter que d'autres analogues pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidiniques ont été obtenus au départ de **L19a**. Lors de cette approche, **L19a** est mis en réaction avec de l'hydroxylamine, ce qui conduit au produit **L29** qui est, à son tour, le siège d'une cyclisation réalisée en présence de la *N,N*-diméthylformamide-diméthylacétal, cyclisation donnant accès à la pyrimidone **L30** (Schéma 12).

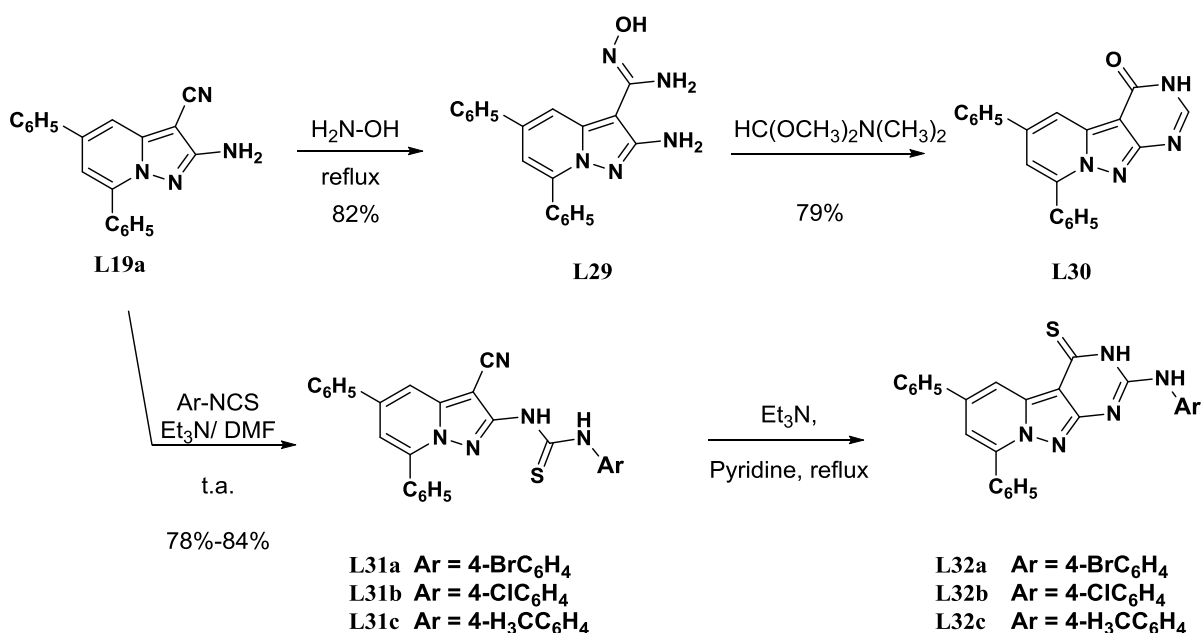


Schéma 12.

Ces travaux ont été achevés par la synthèse des dérivés tricycliques **L32a-c** à partir des thiourées **L31a-c**, elles-mêmes générées par réaction de l'amine **L19a** avec des thiocyanates au sein du DMF en présence de triéthylamine.

II. 1. B. A partir d'iodure de *N*-aminopyridinium

En réalisant des études sur des tricycles à structure pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (Figure 11), l'équipe d'Alberti ⁴⁰ a développé une nouvelle classe d'inhibiteurs de kinases CDKs et GSK3, kinases respectivement impliquées dans certains types de cancers et dans le diabète.

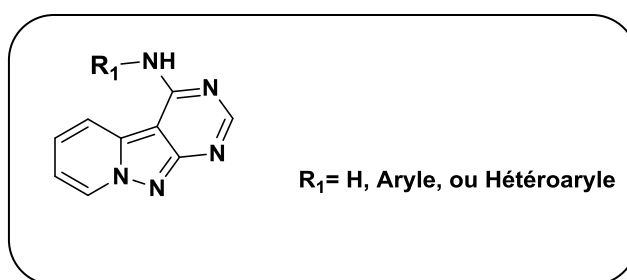


Figure 11.

L'élaboration de l'hétérocycle clé a été conduite au départ de l'iodure de *N*-aminopyridinium commercial **L33** qui en présence du malononitrile **L34** et d'une base, le carbonate de potassium en l'occurrence, dans l'éthanol sous irradiations micro-ondes génère l'aminonitrile **L35** correspondant avec un rendement modéré de 25% (Schéma 13).

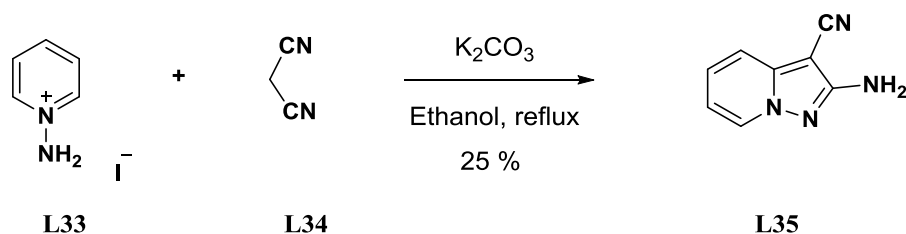
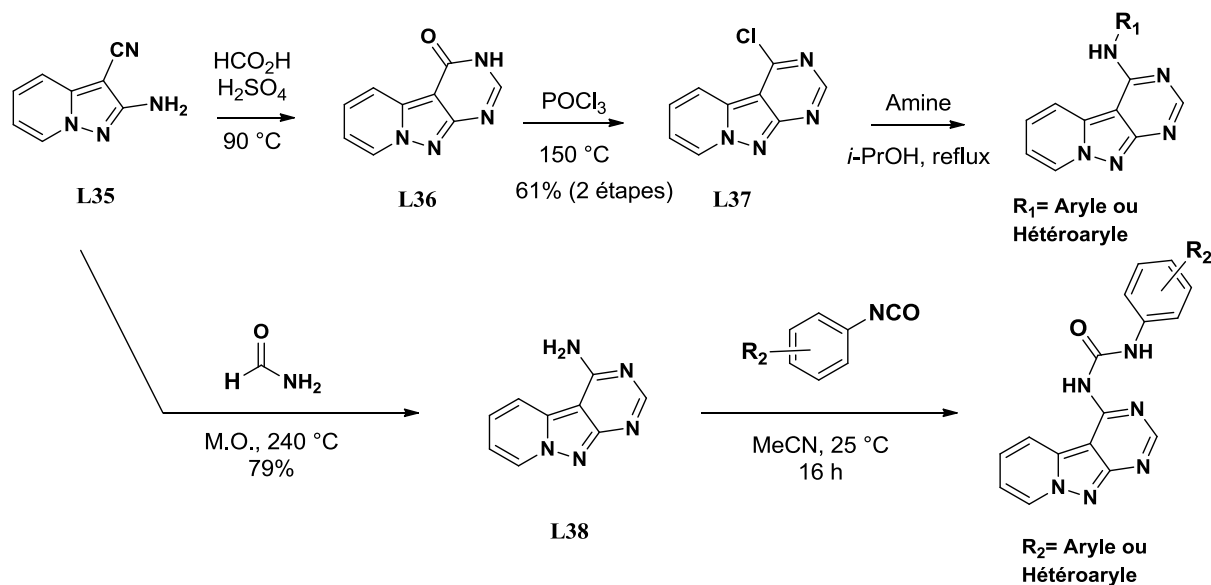


Schéma 13

⁴⁰ a) M. J. Alberti, E. P. Auten, K. E. Lackey, O. B. McDonald, E. R. Wood, F. Preugschat, G. J. Cutler, L. Kane-Carson, W. Liu, D. K. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3778; b) D. K. Jung, M. J. Alberti, WO2006086539, **2006**; *Chem. Abstr.* **2006**, 145, 249218.

Une fois le précurseur bicyclique **L35** en main, il est mis au reflux de l'acide formique avec une quantité catalytique d'acide sulfurique durant 5 heures. La pyrimidinone résultante **L36** subit une chloration dans l'oxychlorure de phosphore pour procurer le chloroimide **L37** avec un rendement de 61% sur les deux étapes. La séquence est achevée par la condensation de diverses amines selon une réaction de substitution nucléophile aromatique (Schéma 14).



De la même manière, d'autres dérivés pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinique substitué en position C-4 par un large panel d'urées ont été synthétisés. Le tricycle aminé **L38** est obtenu avec un rendement de 79% par réaction de l'aminonitrile **L35** avec le formamide pendant 10 min au micro-ondes à une température de 240 °C. Le traitement de ce dernier avec différents isocyanates dans l'acétonitrile pendant une nuit à température ambiante a permis d'accéder à une chimiothèque originale de tricycles monosubstitués (Schéma 14).

II. 1. C. A partir de la 3-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyridine

Parallèlement, Shen et ses collaborateurs⁴¹ ont mis en évidence la modulation de l'activité inhibitrice de la PDE5 *via* l'action de certains dérivés tricycliques (Figure 12), analogues du Sildénafil (Figure 3, page 17). Les composés de type **L45a** et **L45b** ont montré une activité inhibitrice significative contre la PDE5 mais sont moins puissants que le Sildénafil.

⁴¹ G.-H. Tian, G.-X. Xia, W.-X. Jin, X.-J. Chen, S.-A. Lai, Y.-B. Wei, R.-Y. Ji, J.-S. Shen, *Chin. J. Chem.* **2007**, 25, 241.

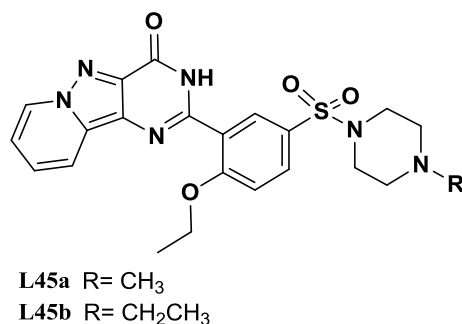


Figure 12.

La voie de synthèse de ces dérivés de la 2-phénylpyrido-[2',1': 5,1]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-4-one comportant un fragment 5'-sulfonamide est représentée dans le schéma 15.

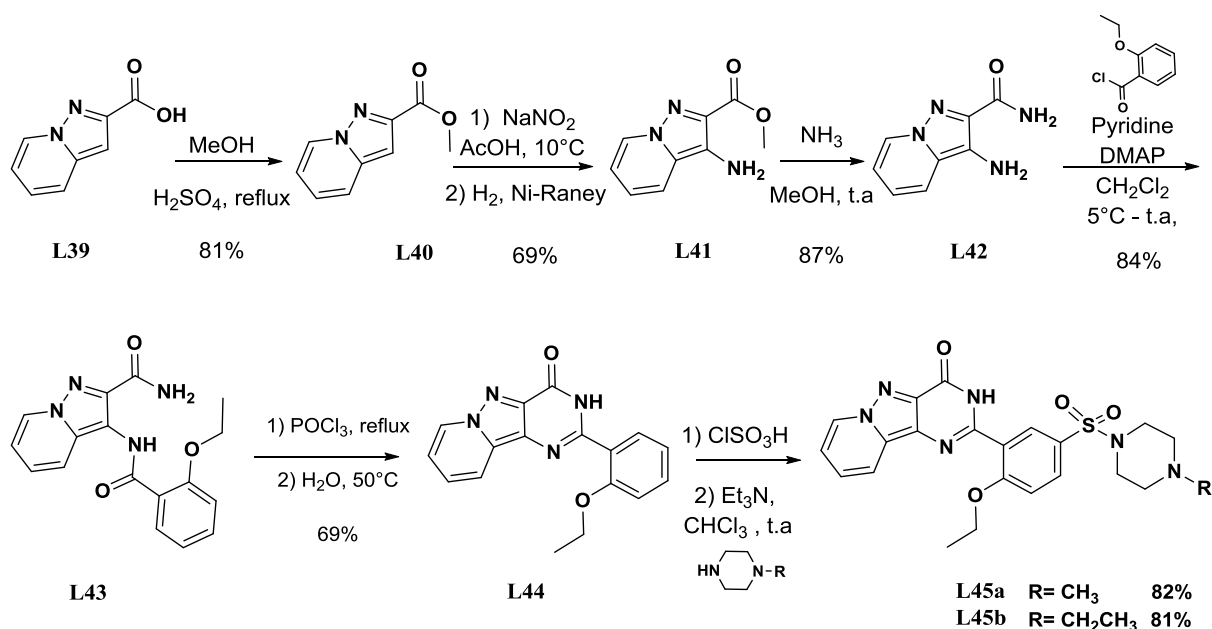


Schéma 15.

L'acide pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2-carboxylique **L39**, obtenu *via* une réaction de cycloaddition dipolaire comme déjà décrit, subit une estérification au reflux du méthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique pour générer l'ester **L40** avec un bon rendement de 81%. L'aminoester **L41** a été généré par une nitrosation utilisant le nitrite de sodium dans l'acide acétique, l'intermédiaire 3-nitroso est réduit par une hydrogénation catalytique sur nickel de Raney. L'amide **L42** est ensuite isolé avec un bon rendement de 87% suite à l'aminolyse de l'ester dans l'ammoniac (Schéma 15).

Ensuite la 3-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2-carboxamide **L42** résultante subit une acylation avec du chlorure de 2-éthoxybenzoyle dans le dichlorométhane et une quantité catalytique du DMAP (4-diméthylaminopyridine) pour conduire à l'espèce attendue **L43** avec un rendement de 84%. Une cyclisation au reflux d'oxychlorure de phosphore puis une hydrolyse simultanée dans l'eau mène au produit recherché **L44**.

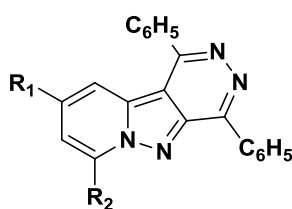
Enfin, la réaction de chlorosulfonylation de **L44** dans l'acide chlorosulfonique procure le dérivé chlorosulfonylé qui est traité directement avec les entités pipéraziniques afin d'accéder aux analogues voulus **L45a** et **L45b**.

II. 2. Synthèse du noyau pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine :

A notre connaissance, dans la littérature il n'existe qu'un seul exemple décrivant l'arrangement pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine. Dans ce troisième paragraphe, nous rapportons l'unique voie d'accès à ce tricycle azoté.

II.2.A Synthèse au départ de la 2,3-dibenzoylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine :

En 1980, l'équipe de K. T. Potts⁴² a décrit la synthèse de quelques hétérocycles rares avec un arrangement tri- et tétracyclique. Parmi ces composés figuraient des dérivés des 1,4-diphénylpyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazines illustrées dans la figure 13.



- L50a** $R_1 = R_2 = H$
L50b $R_1 = CH_3, R_2 = H$
L50c $R_1 = H, R_2 = CH_3$

Figure 13.

⁴² K. T. Potts, H. P. Youzwak, S. J. Zurawel, Jr., *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 90.

La synthèse s'effectue au départ du sel aminopyridinium **L46** via la condensation dans le DMF en présence de carbonate de potassium à température ambiante et du dipolarophile **L47**, ce qui permet de former le cycloadduit **L48** qui par oxydation conduit aux dicétones **L49a-c** et ce, avec des rendements moyens ne dépassant pas les 56%. Ce dernier réagit ensuite au reflux de l'hydrazine pendant 30 minutes pour accéder aux tricycles **L50a-c** souhaités (Schéma 16).

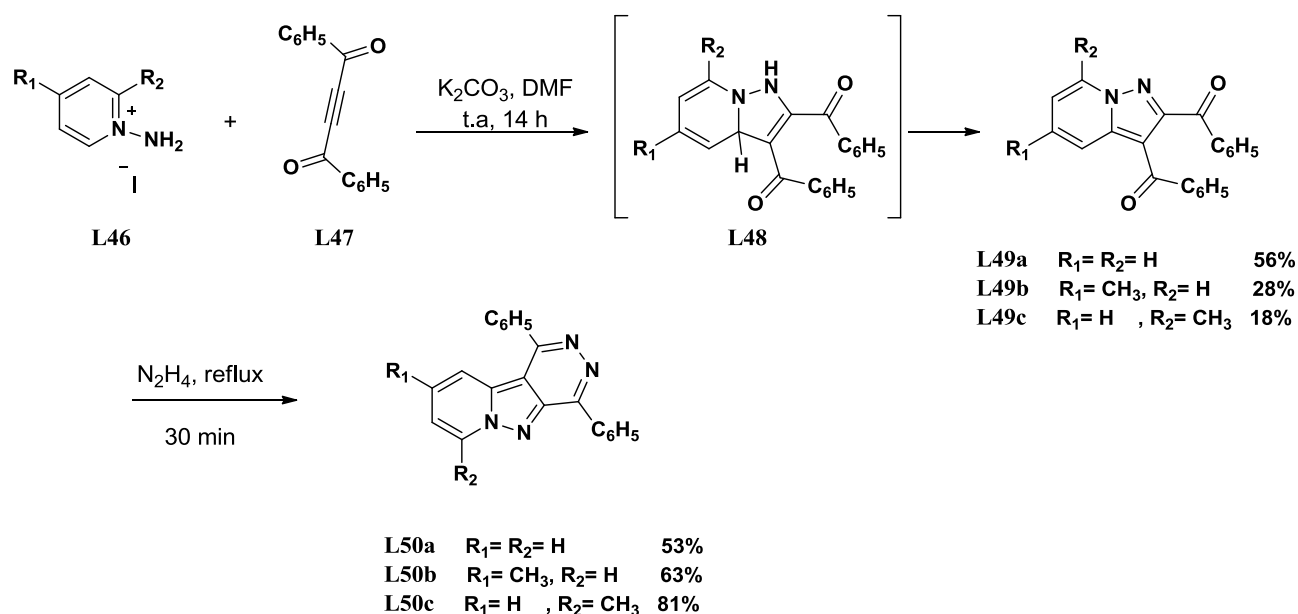


Schéma 16.

D'après ce dernier exemple, il est clair que l'exploitation de l'espace chimique du squelette pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine reste très limité. Ainsi, profitant de cette étude, la synthèse d'un nouveau noyau de ce type sera mise en avant dans le chapitre II. Ce dernier fera l'objet d'études approfondies afin de réaliser une chimiothèque d'analogues pyridopyrazolopyridaziniques.

CHAPITRE II :

Synthèse et réactivité de la

2,4-dichloropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyridazine

Introduction :

Après une attentive lecture de la littérature (*cf.* chapitre I), il ressort qu'il n'existe que très peu de voies de synthèse et de fonctionnalisation du motif pyridopyrazolopyridazine. Ainsi nous nous sommes fixés comme premier objectif tant la mise au point d'une méthode d'accès à ces structures hétéro-tricycliques que leur fonctionnalisation.

La stratégie de synthèse du motif pyridopyrazolopyridazine déjà décrite (*cf.* chapitre I), se résume généralement à une seule méthodologie relativement ancienne où les deux positions C-1 et C-4 sont déjà bloquées par un groupement phényle.

Dans ce contexte, la nécessité de rechercher une voie d'accès à un corps tricyclique facilement modulable, avec des sites potentiellement fonctionnalisables, est pour nous un challenge.

Notre étude a alors consisté à développer un nouveau synthon en peu d'étapes et à déployer de nouveaux outils performants, permettant la création de nouvelles liaisons C-C, C-O, C-N ou C-S sur celui-ci *via* des réactions de S_NAr , et des couplages pallado-catalysés (Suzuki-Miyaura et Buchwald-Hartwig) (Figure 14). L'accès à une chimiothèque originale de pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyridazines mono- et disubstituées à partir du dérivé 1,4-dichloré correspondant **A** sera donc décrit.

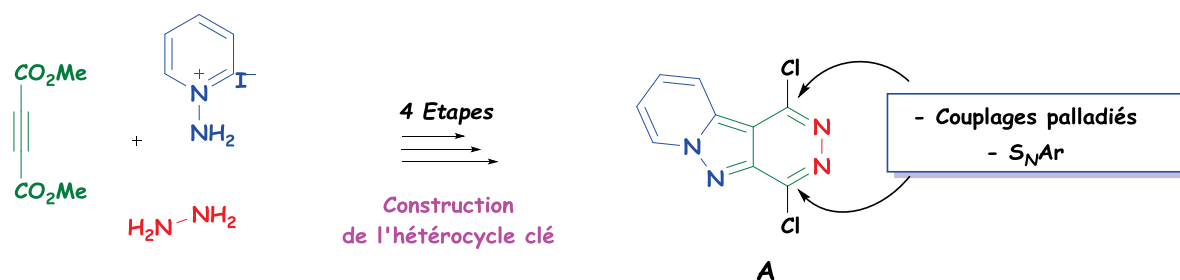


Figure 14.

I. Synthèse du précurseur chloré :

I. 1. Rétrosynthèse envisagée :

Nous avons imaginé de préparer la 1,4-dichloro-pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyridazine **A** selon la rétrosynthèse suivante :

L'entité **A** est issue de la chloration de la pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyridazinedione **B**, provenant de la réaction de cyclisation réalisée par action de l'hydrate d'hydrazine sur le diester **C**, lui-même généré *via* la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire évoquée précédemment au départ de l'iodure d'aminopyridinium **D** (Figure 15).

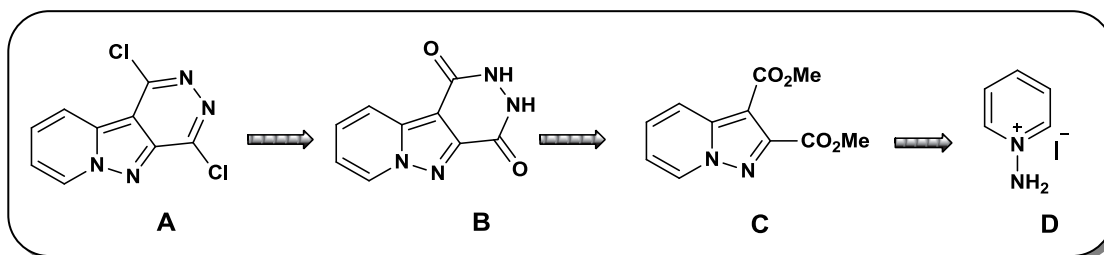


Figure 15. Rétrosynthèse envisagée

I. 2. Synthèse du précurseur **A** :

I. 2. A. Synthèse de diester **C** :

Comme évoqué antérieurement, la première étape de notre synthèse correspond à la préparation du diester **2** *via* une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire qui, d'après la littérature, s'avère être la méthode la plus courante pour la préparation des pyrazolopyridines.⁴³ Cette séquence implique un dipolarophile et un sel de *N*-aminopyridinium.

Il est à noter que le diester **2** a déjà été obtenu au départ de **1** en 1977 par Rolf Huisgen et *coll.*^{25b}, cette séquence a été reprise en 1981 par l'équipe d'Anderson.⁴⁴

Nous avons donc adopté les mêmes conditions opératoires à savoir l'utilisation d'un équivalent d'iodure d'aminopyridinium **1**, 1,5 éq. d'acétylène dicarboxylate de diméthyle, 1,4 éq. de K₂CO₃ dans le DMF et ce, pendant une nuit à température ambiante (Schéma 17).

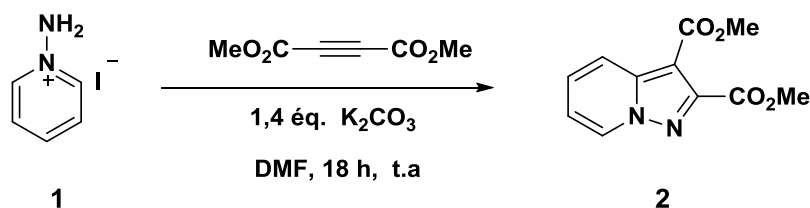


Schéma 17.

⁴³ a) J. Valenciano, E. Sánchez-Pavón, A. M. Cuadro, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8528; b) J. Zhao, P. Li, C. Wu, H. Chen, W. Ai, R. Sun, H. Ren, R. C. Larock, F. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1922; c) C. Wu, Q. Wang, J. Zhao, P. Li, F. Shi, *Synthesis* **2012**, *44*, 3033.

⁴⁴ P. L. Anderson, J. P. Hasak, A. D. Kahle, N. A. Paoletta, M. J. Shapiro, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 1149.

Bien que la réaction soit décrite comme peu rentable, nous avons pu isoler le diester **2** avec un bon rendement de 71 % au lieu des 22 % annoncés par Anderson et *al.*⁴⁴. La mise en œuvre d'une purification sur colonne de silice du brut réactionnel au lieu d'une précipitation peut expliquer cette amélioration très significative du rendement.

I. 2. B. Réactivité du diester vis-à-vis de l'hydrazine

L'étape qui suit réside dans la transformation directe du diester par action de l'hydrazine en forme cyclisée correspondante. A noter, par ailleurs, que de nombreuses conditions ont déjà été reportées concernant cette transformation directe de diesters hétérocycliques en cycle dicarbonylé de type **E**, cette séquence pouvant également générer dans certains cas le dihydrazide correspondant de type **F** (Schéma 18).⁴⁵

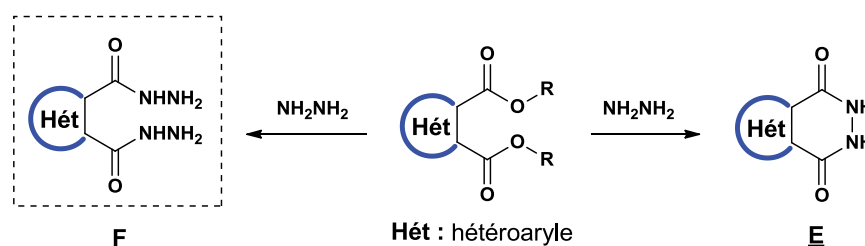


Schéma 18.

En effet, dès 1956, l'étude de la réaction de l'hydrazine avec plusieurs diesters hétérocycliques fût rapportée par Jones.⁴⁶ Ce dernier a montré que dans le cas de diesters dérivés de la pyridine, de la pyridazine, de la pyrimidine ou encore du thiophène, le produit de réaction est la forme cyclique de type 1,4-dihydroxypyridazine. Cependant, quand il s'agit de diesters dérivés du furane, du pyrrole, de l'imidazole voire du pyrazole, le produit résultant est le dérivé dihydrazide correspondant.

⁴⁵ a) J. Motoyoshiya, K. Yokota, T. Fukami, S. Konno, A. Yamamoto, M. Hotta, R. Koike, S. Yoshioka, Y. Nishi, H. Aoyama, *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 1063; b) H. Landelle, D. Laduree, M. Cugnon De Sevrécourt, M. Robba, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 2679; c) T. Kaseyama, S. Furumi, X. Zhang, K. Tanaka, M. Takeuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3684; d) Y. Tominaga, J.-K. Luo, L. W. Castle, R. N. Castle, *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 267; e) E. Rozhkov, I. Piskunova, M. Gol'd, I. Kalvin'sh, *Chem. Heterocycl. Compounds* **1998**, 34, 222; f) R. Alan Aitken, J. I. G. Cadogan, I. Gosney, C. M. HumphriesBuchan, L. M. McLaughlin, S. J. Wyse, *J. Chem. Soc.* **1999**, 605; g) G. Periyasami, L. Martelo, C. Baleizao, M. N. Berberan-Santos, *New J. Chem.* **2014**, 38, 2258; h) M. Pamuk, F. Algi, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 7117; i) D. Gök, R. Kasımoğulları, M. Cengiz, S. Mert, *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 224.

⁴⁶ R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 159.

Dans ce contexte, la réaction au départ du pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2,3-dicarboxylate de méthyle **2** a été réalisée. Nous avons toutefois opéré dans un excès d'hydrazine au reflux d'éthanol pendant 5 h, et l'intermédiaire dihydrazide **3** est obtenu avec un rendement de 64 %.

I. 2. C. Préparation de la 1,4-dichloropyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine

La transformation des intermédiaires di-hydrazides en forme cycliques est souvent réalisée en milieu acide.⁴⁷ Ainsi, dans notre cas, le passage à la forme dicarbonylée **4** a été réalisé au reflux d'une solution d'acide chlorhydrique dilué et ce, avec un excellent rendement de 89 % (Schéma 19).

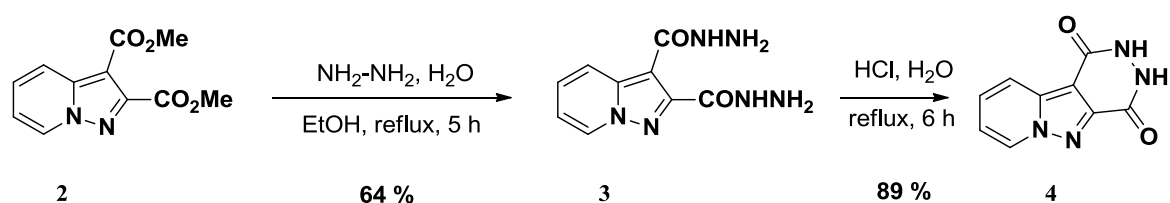


Schéma 19.

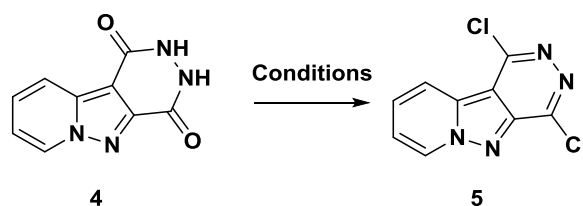
La séquence est achevée par la construction du motif clé, à savoir le 1,4-dichloropyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine. Vu l'importance du composé dichloré **5**, intermédiaire clé pour toute réaction à venir, nous avons envisagé d'optimiser l'étape de chloration. Pour ce faire, quelques tests ont été menés en modifiant différents paramètres.

Initialement, nous avons utilisé les conditions employées dans notre laboratoire à savoir le chauffage à 140 °C dans le couple pentachlorure de phosphore/oxychlorure de phosphore.⁴⁸ Cette procédure conduit au dérivé chloré recherché avec un rendement de 63%.

⁴⁷ a) G. Biagi, F. Ciembrone, I. Giorgi, O. Livi, V. Scartoni, P. L. Barili, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 889;
b) R. Sanyal, B. V. Badami, *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 827.

⁴⁸ R. Belaroussi, A. El Bouakher, M. Marchivie, S. Massip, C. Jarry, A. El Hakmaoui, G. Guillaumet, S. Routier, M. Akssira, *Synthesis* **2013**, 45, 2557.

Tableau 2. Optimisation de la réaction de chloration



Entrée	Conditions	Rdt(%)
1	PCl ₅ (2.2 éq.), POCl ₃ , 140 °C, 12 h	63%
2	POCl ₃ /DMF (3/1), 140 °C, 16 h	8% (M.P)
3	POCl ₃ , pyridine (1.0 éq.), 180 °C, 6 h	9%
4	PCl ₅ (2.2 éq.), POCl ₃ , tube scellé, reflux, 12 h	70%

M.P : matière première

Fort de ce résultat, et dans le but d'améliorer le rendement de la réaction, une chloration au moyen de POCl₃ en présence d'une quantité catalytique de DMF a été mise en œuvre, ceci nous a permis d'isoler uniquement 8% du dérivé souhaité (Tableau 2, entrée 2). De la même manière, l'utilisation d'une base⁴⁹ dans le milieu réactionnel n'a pas amélioré le rendement, une dégradation étant constatée (Tableau 2, entrée 3). Face à ces échecs, nous avons décidé d'opter pour les conditions de l'entrée 1, mais en chauffant cette fois dans un tube scellé. Avec cette méthodologie, le produit **5** est alors obtenu avec un rendement satisfaisant de 70% (Tableau 2, entrée 4).

II. Réactivité de la 1,4-dichloropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyridazine

Une fois la synthèse de la 1,4-dichloropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyridazine mise au point, nous avons exploré la réactivité de cette entité dichlorée vis-à-vis des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques (S_NAr) et des couplages pallado-catalysés.

II. 1. Réactivité vis-à-vis de la réaction de substitution nucléophile aromatique

II. 1. A. Rappels bibliographiques :

Comme annoncé précédemment, dans l'objectif d'étudier au mieux la réactivité du composé dichloré **5**, et d'éclaircir la différence de réactivité des deux atomes de chlore en positions C-1 et C-4, nous nous sommes intéressés aux travaux décrits dans la littérature.

⁴⁹ Z. Sun, H. Wang, K. Wen, Y. Li, E. Fan, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4149.

Ceux-ci ne relatent que le comportement de noyaux similaires et en particulier, ceux possédant un cycle pyridazinique di-halogéné associé à une structure hétérocyclique quelconque.

Dans ce contexte, se situent les travaux réalisés en série pyridopyridazine par Kaizerman et *al.* pour le développement de nouveaux antagonistes de la voie de signalisation hedgehog.⁵⁰ Dans cette étude, ces auteurs ont montré qu'il existe plusieurs méthodes permettant d'introduire des dérivés aminés par S_NAr au départ de la 5,8-di-chloropyrido[2,3-*d*]pyridazine **L51**. La réaction est menée au sein de la (*R*)-1-benzoyl-3-méthylpipérazine (2 éq.) en fusion, ce qui permet d'accéder aux deux régioisomères désirés **L52** et **L53** avec des rendements moyens (Schéma 20).

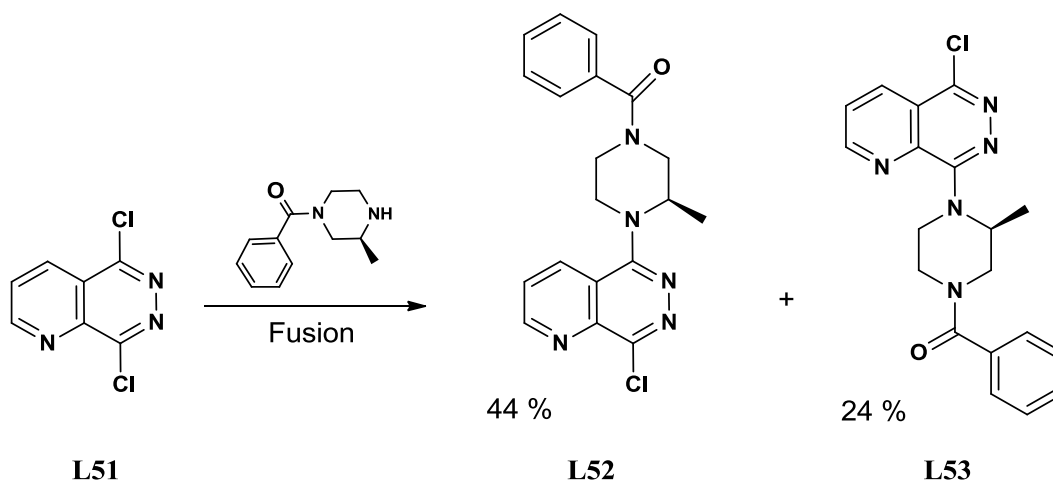


Schéma 20.

De même, en partant de la 1,4-dichloropyrido[3,4-*d*]pyridazine **L54** et de la (*R*)-3-méthylpipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle en présence de base de Hünig au sein de la NMP à 100 °C, les deux isomères **L55** et **L56** sont isolés respectivement avec des rendements respectifs de 62% et 2% (Schéma 21).⁵¹

⁵⁰ J. Kaizerman, B. Lucas, D. L. McMinn, R. Zamboni, WO200903568, **2009**; *Chem. Abstr.* **2009**, 150, 352179.

⁵¹ J. A. Kaizerman, W. Aaron, S. An, R. Austin, M. Brown, A. Chong, T. Huang, R. Hungate, B. Jiang, M. G. Johnson, G. Lee, B. S. Lucas, J. Orf, M. Rong, M. M. Toteva, D. Wickramasinghe, G. Xu, Q. Ye, W. Zhong, D. L. McMinn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4607.

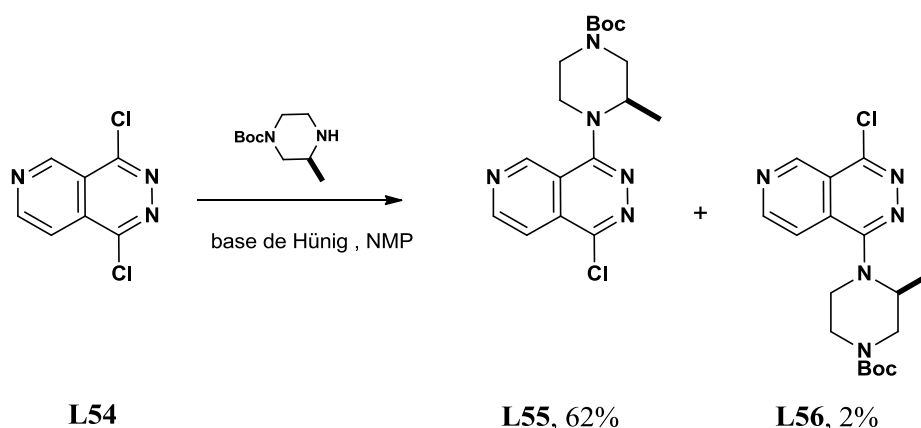


Schéma 21.

Par ailleurs, dans la famille des pyridazino[4,5-*b*]indoles, Monge-Vega et *coll.* ont rapporté plusieurs études de réactivité du dérivé 1,4-dichloro-5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole **L57**, notamment en présence de l'hydrazine afin d'accéder à de nouveaux composés tricycliques.

En effet, en opérant dans un excès d'hydrazine, **L57** réagit régiosélectivement pour donner exclusivement le produit substitué en position C-4 **L58a**. En revanche, et sans explication de leur part, les auteurs décrivent que lors du traitement du dérivé **L57** avec un excès de la morpholine la réaction fournit cette fois-ci le 1,4-dimorpholino-5*H*-pyridazino[4,5-*b*] indole **L58b** avec un excellent rendement de 85% (Schéma 22).⁵²

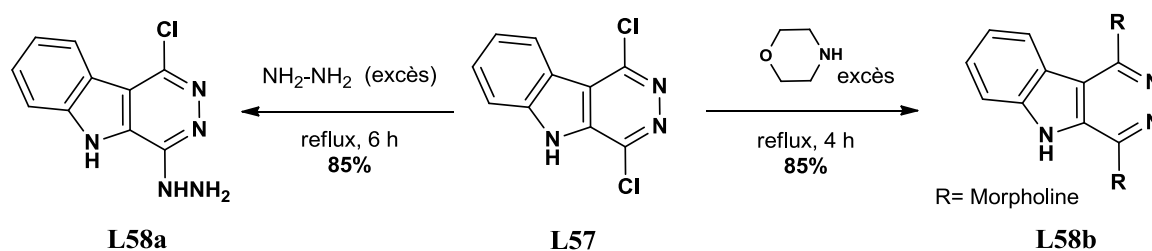


Schéma 22.

Enfin, il est intéressant d'évoquer le brevet déposé par Yu et *coll.* dans lequel ils ont montré qu'au départ du 6,9-dichloro-3-éthyl-3*H*-pyrazolo[4',3':6,6]pyrido[3,4-*d*]pyridazine

⁵² a) A. Monge-Vega, I. Aldana, E. Fernández-Alvarez, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 1533; b) A. Monge, I. Aldana, T. Alvarez, M. J. Losa, M. Font, E. Cenarruzabeitia, B. Lasheras, D. Frechilla, E. Castiella, E. Fernandez-Alvarez, *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 655.

L59,⁵³ l'amine peut s'insérer de manière sélective en position C-4 dans un mélange (THF : éthanol) en présence de triéthylamine pendant deux heures à 60 °C pour donner **L60** avec un rendement de 80% (Schéma 23).

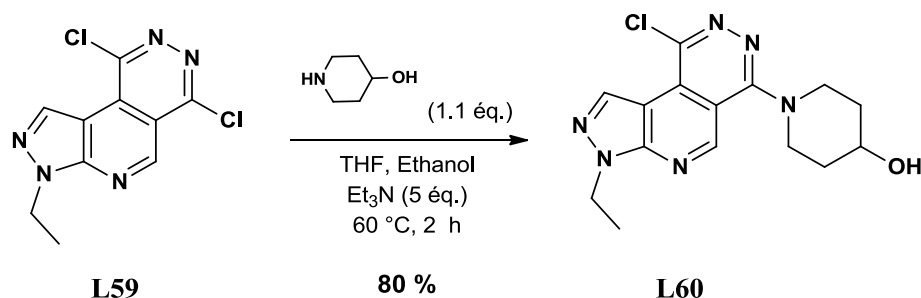


Schéma 23.

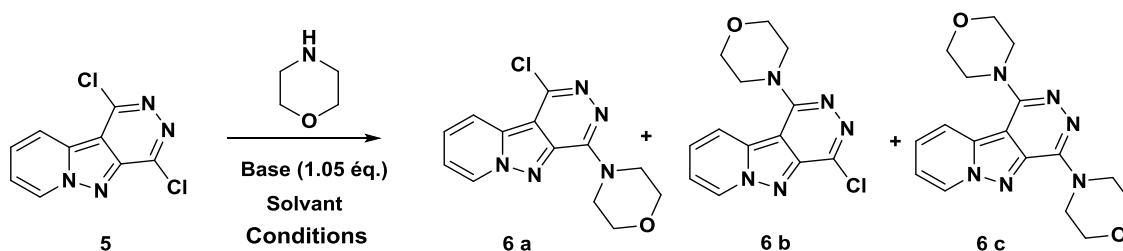
En résumé, et à la lumière de ces travaux, nous pouvons conclure que la présence des deux atomes de chlores en C-1 et C-4 du cycle pyridazine représente un intéressant point d'ancrage pour initier diverses réactions et pour accéder à de nouveaux dérivés. Ceci nous a mené à emprunter de telles stratégies afin d'accéder, à notre tour et pour la première fois, à une chimiothèque originale de pyridopyrazolopyridazines polyfonctionnalisées.

II. 1. B. Mise au point des conditions de S_NAr :

Face à cette diversité témoignant de la multiplicité des méthodes existantes pour introduire une amine sur un cycle pyridazine, nous avons pour notre part, étudié la réactivité du composé dichloré précédemment préparé vis-à-vis des réactions de substitution nucléophile aromatique. Les résultats de cette étude sont regroupés dans le tableau 3. Le premier essai d'amination a été mené en présence de (2 équ.) de morpholine et d'un léger excès de NaH (1,05 équ.) comme base. Au terme de 12 heures au reflux du dioxane, le produit **6c** diaminé est isolé avec 85% de rendement (Tableau 3, entrée 1). Ce premier test nous a incité à entreprendre une étude des paramètres de la réaction. Ainsi, dans tous les tests entrepris, un suivi de réaction, jusqu'à disparition totale de la matière première, est réalisé. Les deux isomères monosubstitués **6a** et **6b** correspondants s'avèrent, être les principales entités isolées.

⁵³ G. Yu, J. Macor, H.-j. Chung, M. Humora, K. Katipally, Y. Wang, S. Kim WO2000056719, **2000**; *Chem. Abstr.* **2000**, 133, 252445.

Tableau 3. Optimisation des conditions de réaction de S_NAr



Entrée	Morpholine éq.	Base	Solvant	T (h)	Ratio ^[a]
					6a / 6b / 6c
1	2.1	NaH	Dioxane	12	0 / 0 / 85
2	2.1	NaH	Dioxane	5	35 / 10 / 40 ^[b]
3	0.95	NaH	Dioxane	5	59 / 26 / 12 ^[b]
4	0.95	NaH	THF	32	58 / 23 / 0
5	0.95	NaOH	Dioxane	18	55 / 38 / 0
6	0.95	Et ₃ N	<i>n</i> -BuOH	7	61 / 6 / 10 ^[b]
7	0.95	Et ₃ N	Dioxane	8	51 / 30 / 0
8	0.95	Cs ₂ CO ₃	Dioxane	18	55 / 22 / 0
9	2.1	Cs ₂ CO ₃	Dioxane	14	58 / 31 / 0
10	0.95	DBU	Dioxane	7	52 / 34 / 0
11	0.95	DBU	CH ₃ CN	18	39 / 52 / 0

^[a] Ratio **6a** / **6b** déterminé par ¹H NMR ^[b] Rendement en produit **6c** isolé par chromatographie sur colonne de silice.

En effet, dans les mêmes conditions opératoires que celles mises en œuvre précédemment, 5 heures de réaction ont suffi pour accéder aux dérivés **6a**, **6b** et **6c** (Tableau 3, entrée 2) mais toujours en faveur du composé de disubstitution **6c**. Cependant, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de la morpholine, se traduit par l'augmentation du rendement isolé en isomère **6a** (59%), tandis que des quantités minimales de **6b** et **6c** ont été notées (Tableau 3, entrée 3). Par la suite, la variation d'autres paramètres (solvants et bases) a été entreprise. Ainsi, avec du THF comme solvant, outre le fait que le rendement global diminue, le dérivé **6c** n'est pas observé (Tableau 3, entrée 4).

Chapitre II : Synthèse et réactivité de la 1,4-dichloropyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyridazine

D'autres conditions favorisent la formation majoritaire de l'isomère **6a**, notamment l'emploi de Cs₂CO₃ comme base (Tableau 3, entrées 8, 9). Cet essai se traduit par une baisse du rendement global et un accroissement notable du temps de réaction.

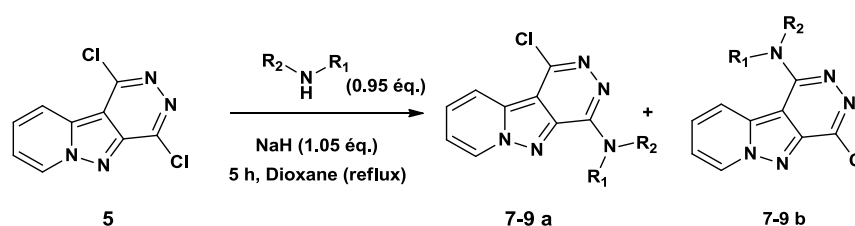
L'emploi de bases organiques (Tableau 3, entrées 6, 7, 10 et 11) a également permis d'accéder aux deux dérivés **6a/6b** de la même manière que lors de l'emploi de bases minérales (Tableau 3, entrées 1-5, 8, 9). Par ailleurs, un résultat inexplicable est observé en présence de la DBU dans l'acétonitrile, une inversion de régiosélectivité est notée, en favorisant la formation du dérivé **6b** avec un ratio de 39 / 52.

En revanche dans le *n*-butanol, le meilleur rapport observé est de 6.1 / 0,6 / 1, cette diminution de rendement global (77%) indique que les alcools ne sont pas des meilleurs solvants pour induire le déplacement des atomes de chlore sur notre hétérocycle.

Au final, les conditions de substitution nucléophile aromatique qui ont alors été retenues pour la généralisation de la méthode sont celles décrites dans l'entrée 3 (Tableau 3).

Pour conclure, ces résultats montrent clairement que la position C-4 est la plus sensible à une attaque nucléophile. Ce résultat est pleinement confirmé par la réactivité de trois autres amines aliphatiques secondaires (Tableau 4, entrées 1, 2 et 3). Dans tous les cas, les réactions ont conduit au mélange des deux régioisomères correspondants **7a-9a** et **7b-9b** avec de très bons rendements globaux.

Tableau 4.



Entrée	Amine	Ratio ^[a] a / b	Rdt global (%)
1	Pipéridine	7a 60 -7b 31	91
2	N-Méthyl piperazine	8a 61 -8b 19	80
3	Pyrrolidine	9a 71 -9b 19	90

^[a] Ratio en **a** / **b** déterminé par ¹H NMR

II. 1. C. Elucidation structurale du composé **6a :**

Afin d'établir, avec certitude, la structure du régioisomère **6a** obtenu majoritairement nous avons fait appel à l'analyse par diffraction des rayons X. Le travail a débuté par la mise au point des conditions de cristallisation afin d'obtenir des monocristaux. La méthode utilisée est la cristallisation par évaporation, méthode qui consiste à dissoudre le produit dans un ou plusieurs solvants suivi d'une évaporation lente du solvant à température ambiante.

Dans notre cas, le composé **6a** a été dissous dans un minimum de dichlorométhane et d'éther de pétrole. Les cristaux ainsi obtenus ont été analysés par l'équipe de cristallographie du Professeur Chritian Jarry et du Professeur Jean-Michel Leger. La représentation ORTEP montre clairement l'insertion de la morpholine en position C-4 et la présence de l'atome de chlore en position C-1 (Figure 16).

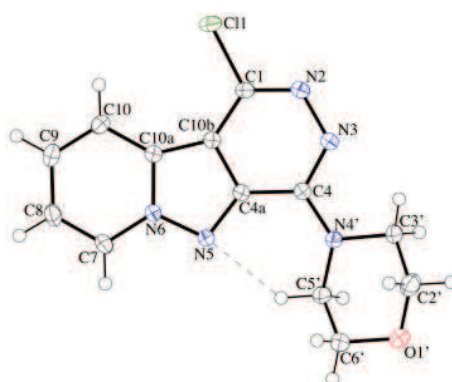


Figure 16. Structure ORTEP du composé **6a** montrant l'introduction sélective de la morpholine en position C-4.

II. 1. D. Réactivité du composé **6a vis-à-vis des réactions de S_NAr**

Dans la suite du travail, nous avons voulu savoir si la substitution de l'atome de chlore en C-1 était envisageable sur le dérivé morpholinique **6a**. Nous avons, pour cela, décidé de conduire un essai en adoptant les mêmes conditions optimales que celles définies précédemment. En utilisant la morpholine comme amine le produit désiré **6c** est isolé avec un bon rendement de 74% (Schéma 24).

Chapitre II : Synthèse et réactivité de la 1,4-dichloropyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyridazine

En revanche, en voulant changer de nucléophile, notamment lors de l'utilisation de la pyrrolidine ou encore de la pipéridine, tous nos essais n'ont malheureusement pas abouti et toute la matière première est récupérée intacte.

Pour les tentatives qui suivent nous avons opéré avec un large excès d'amines (cas de la pipéridine et de la *n*-butylamine) également en vain, la totalité de la matière première étant récupérée (Schéma 24). Les essais ont été répétés plusieurs fois sans modification de résultat (changement de lot de produit de départ, distillation, séchage...).

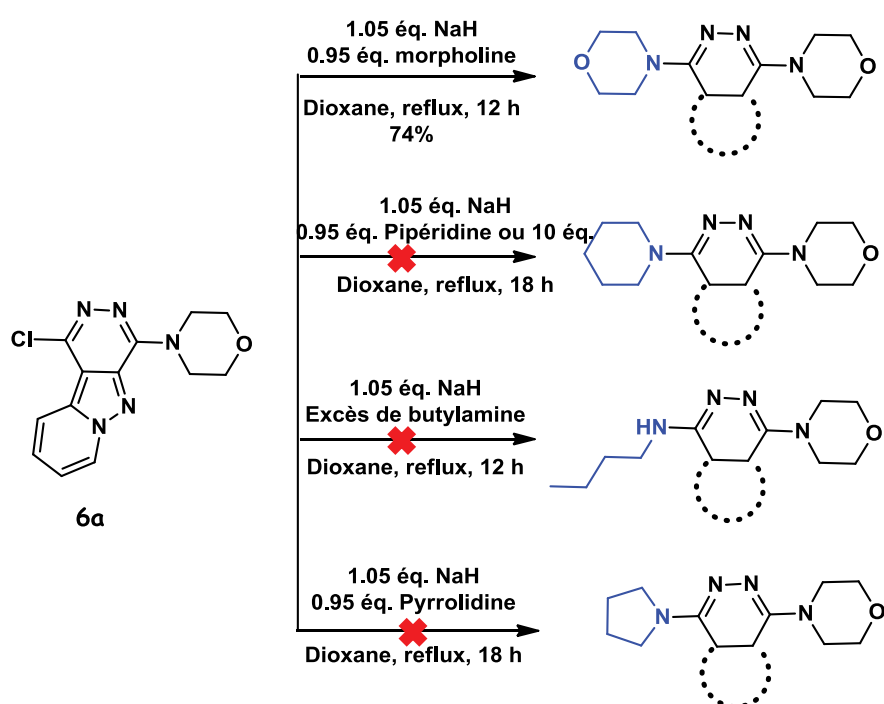


Schéma 24.

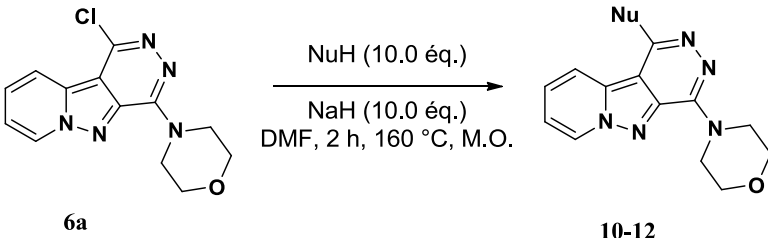
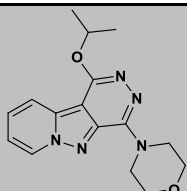
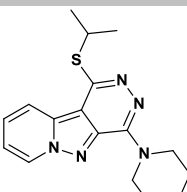
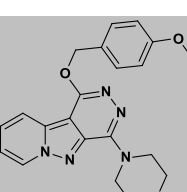
Face à ces échecs répétés, l'idée d'insérer d'autres groupements nucléophiles que la fonction amine nous a particulièrement intéressés. Dans ce but, le comportement de la position C-1 du dérivé 6a vis-à-vis d'alcoolates ou de thiolates a alors été examiné.

Un résultat similaire, à savoir une absence totale de réactivité, a été observée lorsque des quantités stœchiométriques de nucléophile sont utilisées, ce qui nous a poussés à nous orienter vers l'utilisation de conditions plus sévères.

Chapitre II : Synthèse et réactivité de la 1,4-dichloropyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyridazine

Ainsi la séquence menée avec un excès d'espèces nucléophiles (10.0 éq.) dans un minimum de solvant (DMF) sous irradiations micro-ondes à une température de 160 °C conduit aux dérivés souhaités avec d'excellents rendements oscillant entre 73% et 89% (Tableau 5).

Tableau 5. S_NAr menée sur la 4- (1-chloropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyridazine-4-yl) morpholine **6a**.

			
Entrée	Produit	Rdt (%)	
1		10	81
2		11	73
3		12	89

II. 2. Réactivité vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura

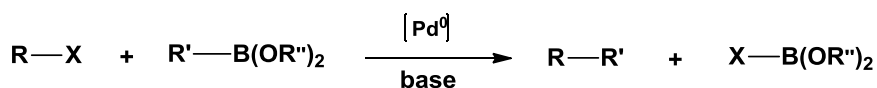
II. 2. A. Retour sur la bibliographie :

Les réactions de couplages croisés, permettant la formation de liaisons C-C, sont devenues des réactions fondamentales de la chimie organique. Parmi ces transformations, citons les séquences de Negishi et de Stille qui font intervenir respectivement des dérivés organozinciques⁵⁴ et organostannylés.⁵⁵

⁵⁴ a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821; b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340; c) E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, 48, 9577.

⁵⁵ a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992; b) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 508; c) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4704.

Découvert en 1981, le couplage de Suzuki-Miyaura ⁵⁶ est présenté dorénavant comme l'une des séquences les plus attractives permettant la formation d'une liaison C-C par réaction pallado-catalysée entre un acide et/ou un ester boronique et un dérivé halogéné ou un triflate en présence d'une base et d'un métal de transition, le palladium, en tant que catalyseur (Schéma 25). ⁵⁷



R= aryle, alcényle, vinyle.

R'= aryle, alcényle, vinyle, allyle.

B(OR'')₂= esters ou acides boroniques.

X= I, Br, Cl, OTf.

Base= Na₂CO₃, NaOEt, Et₃N, K₃PO₄

Schéma 25.

Il est important de préciser que cette réaction s'avère compatible avec de nombreuses fonctions organiques avec, de surcroît, la génération de sous-produits non-toxiques.

Le cycle catalytique communément admis pour le couplage de Suzuki-Miyaura se déroule en 3 étapes (Figure 17):

- **L'addition oxydante** : le palladium s'insère dans la liaison R-X et passe du degré d'oxydation 0 à II.
- **La transmétallation** : au cours de laquelle l'acide boronique est préalablement transformé en sel au moyen d'une base, ce qui induit l'échange de R' notamment son transfert sur le palladium.
- **L'élimination réductrice** : étape durant laquelle le palladium (0) est régénéré, et le produit final R-R' est libéré.

⁵⁶ N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513.

⁵⁷ a) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359; b) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722; c) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.

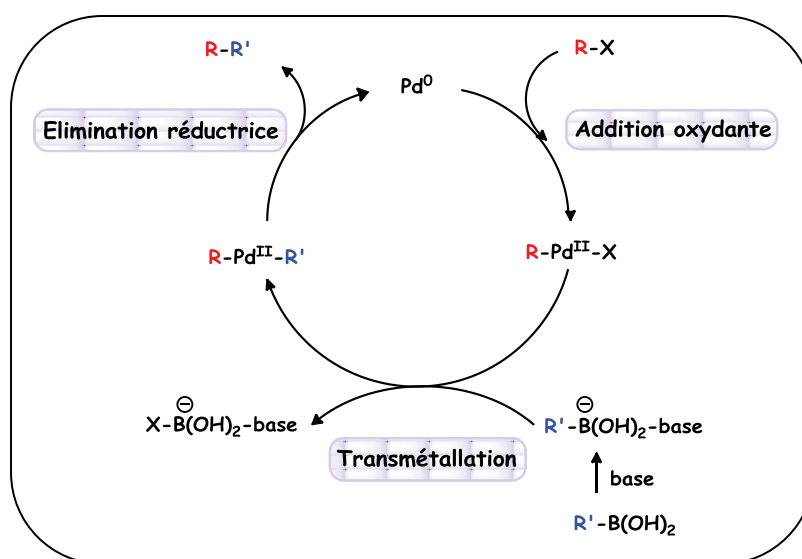


Figure 17.

II. 2. B. Mise au point des conditions

Dans le but de diversifier la nature des substituants sur les deux positions du noyau pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine, nous avons fixé comme objectif l'exploration de la réactivité du dérivé 1,4-dichloro **5** vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura.

Nos premiers essais d'optimisation visaient à mettre au point des conditions de monoarylation au départ du composé dichloré **5**. En effet, avec une quantité stœchiométrique d'acide *p*-tolyl-boronique choisi comme partenaire de couplage, et du $Pd(PPh_3)_4$ comme catalyseur, seule la matière première est pour l'essentiel récupérée (Tableau 6, entrée 1).

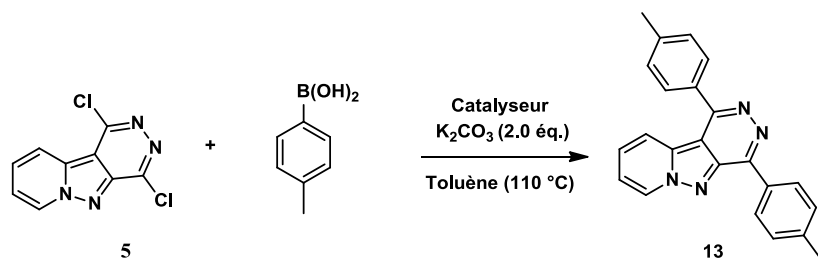
En revanche, après 6 heures de réaction en présence d'une quantité double d'acide boronique (2,5 éq.), l'obtention du composé de disubstitution, avec toutefois un rendement médiocre de 30% a été constatée (Tableau 6, entrée 2).

Il est intéressant de souligner que, lors de ces deux essais, les deux régioisomères possibles résultant d'une mono-arylation en *C-1* ou *C-4* n'ont jamais été observés.

A ce stade, il nous est apparu intéressant de s'orienter vers la synthèse d'une chimiothèque originale de composés issus de la bis-arylation des deux positions *C-1* et *C-4*. Pour ce faire, les essais d'optimisation ont été poursuivis, en changeant le système catalytique et en augmentant en parallèle la température et le temps de réaction (Tableau 6, entrées 3-6).

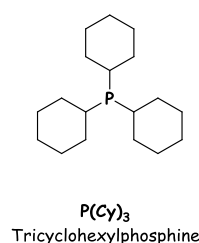
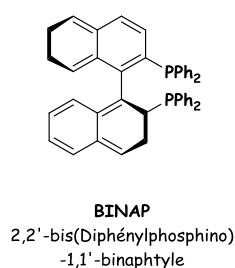
Ainsi l'utilisation, au sein du toluène, de (3.0 éq.) d'acide *p*-tolylboronique, de (2.0 éq.) de K_2CO_3 et du couple $Pd(OAc)_2$ / $P(Cy)_3$ (respectivement 10% / 20% molaire) comme système catalytique et ligand, a permis d'isoler le composé **13** avec un très bon rendement de 87%.

Tableau 6. Optimisation des conditions de réaction de bis-arylation



Entrée	Catalyseur (10 mol%)	Ligand (20 mol%)	<i>p</i> -Tolyl-B(OH) ₂ (éq.)	Temps (h)	Rdt (%) ^a
1	$Pd(PPh_3)_4$	-	1.05	4	N.D.
2	$Pd(PPh_3)_4$	-	2.5	6	30
3	$Pd(OAc)_2$	$P(Cy)_3$	2.5	13	50
4	$Pd(OAc)_2$	$P(Cy)_3$	3.0	13	68
5	$Pd(OAc)_2$	BINAP	3.0	13	60
6	$Pd(OAc)_2$	$P(Cy)_3$	3.0	24	87

^a. Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice. N.D: Non détecté.



II.2.C. Généralisation

Nous avons par la suite étendu cette méthode à d'autres acides boroniques aryliques ou hétéroaryliques afin de déceler les limites de cette étude. L'influence du caractère électronique de l'acide boronique engagé révèle que le couplage est favorable avec les acides boroniques déficients en électrons, exemple de l'acide 4-trifluorométhyl- et 4-fluorophénylboronique (Tableau 7, entrées 2,3).

Tableau 7. Bis-(hét)arylation de la 1,4-dichloropyrido [1',2':1,5] pyrazolo [3,4-d] pyridazine.

Entrée	RB(OH) ₂	Produit	Temps (h)	Rdt (%)	
1			13	24h	87 ^a
2			14	24h	81 ^a
3			15	24h	77 ^a
4			16	24h	89 ^b
5			17	48h	70 ^b
6			18	48h	63 ^b
7			19	48h	57 ^b

Quantité d'acide boronique utilisée: ^a 3.0 éq., ^b 5.0 éq.

Bien qu'un très bon résultat soit constaté lors de l'introduction d'un groupement *p*-tolyl, dans le cas d'insertion d'autres aryles porteurs de groupements donneurs (OCH₃), les résultats apparaissent plus nuancés. En effet, dans les conditions optimales la réaction n'était pas totale et les produits souhaités ont été isolés avec de faibles rendements.

Pour remédier à ce problème, une augmentation de la quantité d'acide boronique engagé (5.0 éq.) et de la durée de réaction allant jusqu'à 48 heures a permis d'isoler les dérivées de bis-arylation souhaités avec des rendements satisfaisants (Tableau 7, entrées 5-7). Néanmoins, la diminution de rendement observée lors de l'introduction de groupement *ortho* ou *mé*ta-méthoxy laisse à penser que la réaction est sensible à l'encombrement stérique, généré par le substituant en question.

En outre, ces conditions restent parfaitement applicables pour l'introduction d'hétéroaryle, tel que 5-méthoxypyridin-2-yl (Tableau 7, entrée 4), le produit final **16** a été isolé avec un excellent rendement de 89%.

III. Réactivité de la 1-chloro-4-morpholino-pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyridazine :

III. 1. Couplage de Suzuki en C-1 du composé 6a sous irradiation micro-ondes :

Comme nous l'avons précisé précédemment, la réactivité du dérivé mono-aminé **6a** a été étudiée vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura.

Nous avons donc réalisé nos premiers tests dans les conditions de bis-arylation développées précédemment qui se sont avérées infructueuses. Bien que ce résultat puisse être surprenant, il peut cependant être expliqué par la probable diminution de réactivité de l'atome de chlore résiduel en *C-1* et ce, en raison de la présence d'une fonction amine, donneur d'électron en position *C-4*.

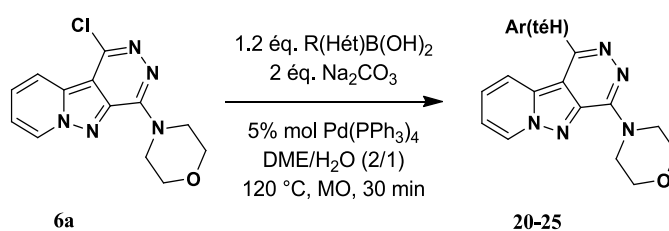
Nous nous sommes donc naturellement retournés vers des conditions d'arylation d'entités monochlorées déjà développées au sein de notre équipe.⁵⁸ La séquence a été donc menée en présence de carbonate de sodium, d'une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄, dans un mélange de diméthoxyéthane / eau comme solvant.⁵⁹

⁵⁸ A. Tikad, S. Routier, M. Akssira, J.-M. Leger, C. Jarry, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4673.

⁵⁹ C. Enguehard, J.-L. Renou, H. Allouchi, J.-M. Leger, A. Gueiffier, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 935.

Lors du premier essai en présence de 1.2 éq. de l'acide *o*-méthoxyphényle boronique et en chauffage classique, le composé désiré **20** est obtenu, après 72 heures de reflux (80 °C), avec un bon rendement de 85%. L'utilisation de chauffage micro-ondes nous a permis de réduire le temps de réaction à 30 min tout en conservant cet excellent rendement (87%) (Tableau 8, entrée 1).

Tableau 8. Couplage de Suzuki-Miyaura en position C-4 du composé **6a**



Entrée	RB(OH) ₂	Produit	Rdt (%) ^a
1		 20	87
2		 21	79
3		 22	72
4		 23	85
5		 24	35
6		 25	81

a) Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice.

Suite à ce résultat fort encourageant, nous avons voulu étudier la compatibilité du couplage vis-à-vis d'autres acides boroniques. En effet, les réactions avec les acides *méto*- et *para*-méthoxyphenylboronique ou encore l'acide *p*-tolylboronique ont conduit aux produits couplés **21**, **22** et **23** avec des rendements respectifs de 79%, 72% et 85% (Tableau 8, entrées 2, 3, 4).

Ce résultat nous a montré que la réaction est insensible à l'encombrement stérique mais aussi compatible avec des aryles porteurs de groupes électro-donneurs. De même, le couplage mettant en jeu un groupement hétéroaryle a été réalisé avec succès (Tableau 8, entrée 6). Concernant l'introduction de groupement phényle lui-même, le résultat est plus nuancé, dans la mesure où le produit de couplage est isolé avec un rendement de seulement 35% (Tableau 8, entrée 5).

Enfin, ces résultats ont été aussi exploités afin d'introduire des aryles à caractères électroattracteur mais dans tous les cas la réaction ne conduisait pas aux dérivés de couplage et ne générât dans la plupart des essais que de la dégradation.

III. 2. Couplage de Buchwald-Hartwig en position C-1 du composé 6a :

La substitution de la position C-1 du composé **6a** par une amine *via* une S_NAr n'étant pas concluante, nous nous sommes tournés vers les réactions de *N*-arylation catalysées au palladium à savoir la réaction de Buchwald-Hartwig.

III. 2. A. Rappel sur la réaction de Buchwald-Hartwig:

La réaction de Buchwald-Hartwig est présentée comme l'une des transformations très attractive en chimie organique, puisque permettant la formation d'une liaison carbone-azote *via* un couplage pallado-catalysé entre un dérivé aminé et un composé (hétéro)aromatique halogéné.

A noter que si cette transformation est associée à Stephen L. Buchwald et John F. Hartwig dont les publications débutent en 1994, la découverte de cette *N*-arylation date de bien avant.⁶⁰

⁶⁰ M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 927.

En effet, en 1983 Migita et ses collaborateurs ont développé la synthèse d'arylamines par couplage pallado-catalysé entre des aminostannanes et des halogénures aromatiques (Schéma 26). Cependant cette réaction reste très limitée par la nécessité de trouver des méthodes simples afin d'accéder facilement à ces amines stannylées.

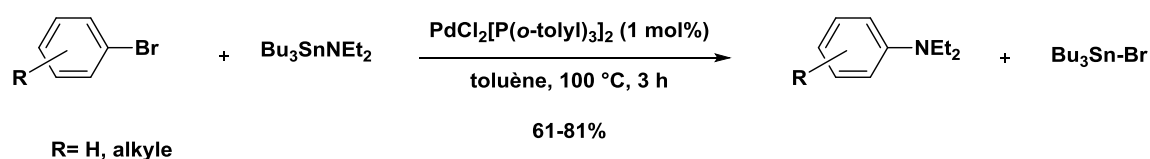


Schéma 26. Amination développée par Migita

C'est seulement dix années plus tard que Buchwald et Guram complètent les travaux de Migita, en développant une nouvelle méthode catalytique permettant de générer l'amine stannylée, *in situ*, élargissant ainsi le champ d'application de cette méthode (Schéma 27).⁶¹

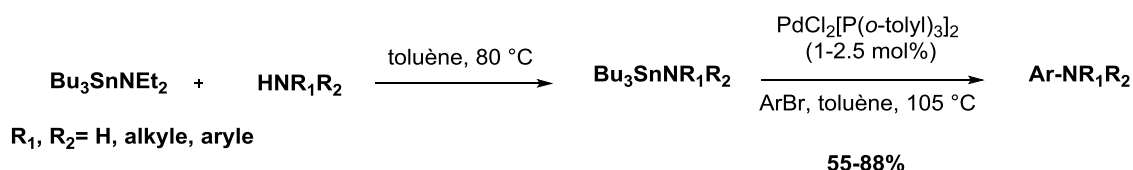


Schéma 27.

Une année plus tard, l'équipe de Buchwald d'une part et celle d'Hartwig d'autre part, ont résolu les limitations associées à l'utilisation des composés stannylés. Les deux ont fait intervenir des bases relativement fortes en présence de ligand palladié comme P(*o*-tolyl)₃.⁶²

Dans le cas de Buchwald, le *t*-BuONa est la base utilisée afin de générer l'amidure de sodium *in situ* par déprotonation de l'amine au lieu de l'aminostannyle correspondante (Schéma 28). J. Hartwig quant à lui a démontré l'efficacité du couplage en utilisant le LiHMDS au lieu du *t*-BuONa (Schéma 29).

⁶¹ A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7901.

⁶² a) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, 34, 1348; b) J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609.

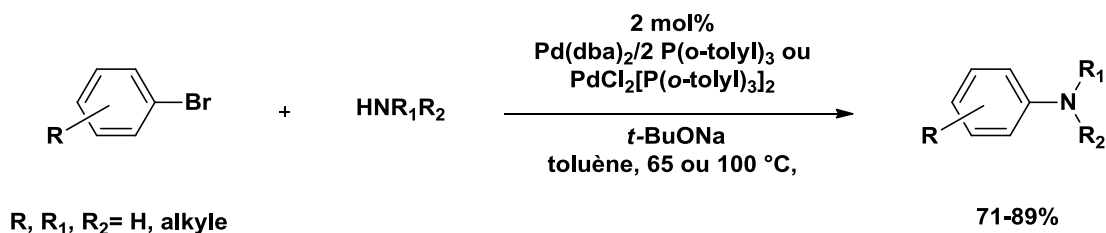


Schéma 28

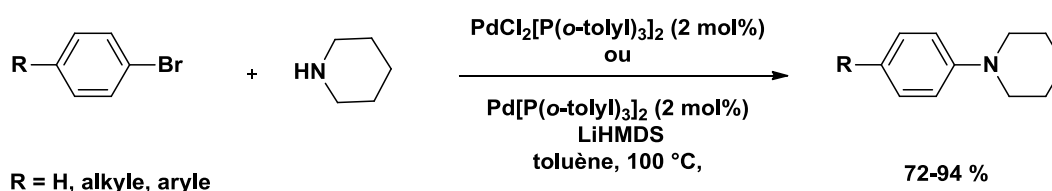


Schéma 29

Le cycle catalytique généralement admis pour le couplage de Buchwald-Hartwig s'avère très proche de celui déjà présenté pour la réaction de Suzuki-Miyaura et par voie de conséquence il comprend les étapes représentées dans la figure 18.

La première étape débute après génération *in situ* de l'espèce catalytique Pd(0) suivie de son addition oxydante sur l'halogénoaromatique (Ar-X) pour générer l'intermédiaire **A**. La particularité vient alors dans l'étape qui suit, où l'intermédiaire **D** peut être formé soit directement *via* l'intermédiaire **B** issu de la complexation de l'amine sur l'entité palladiée, soit *via* l'intermédiaire alkoxy **C** obtenu suite au déplacement nucléophile de l'halogène par la base.⁶³ Enfin, la dernière étape implique l'élimination réductrice qui se traduit par la formation du produit aminoaromatique désiré et la régénération du catalyseur Pd(0).⁶⁴

⁶³ G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13109.

⁶⁴ a) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4708; b) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232.

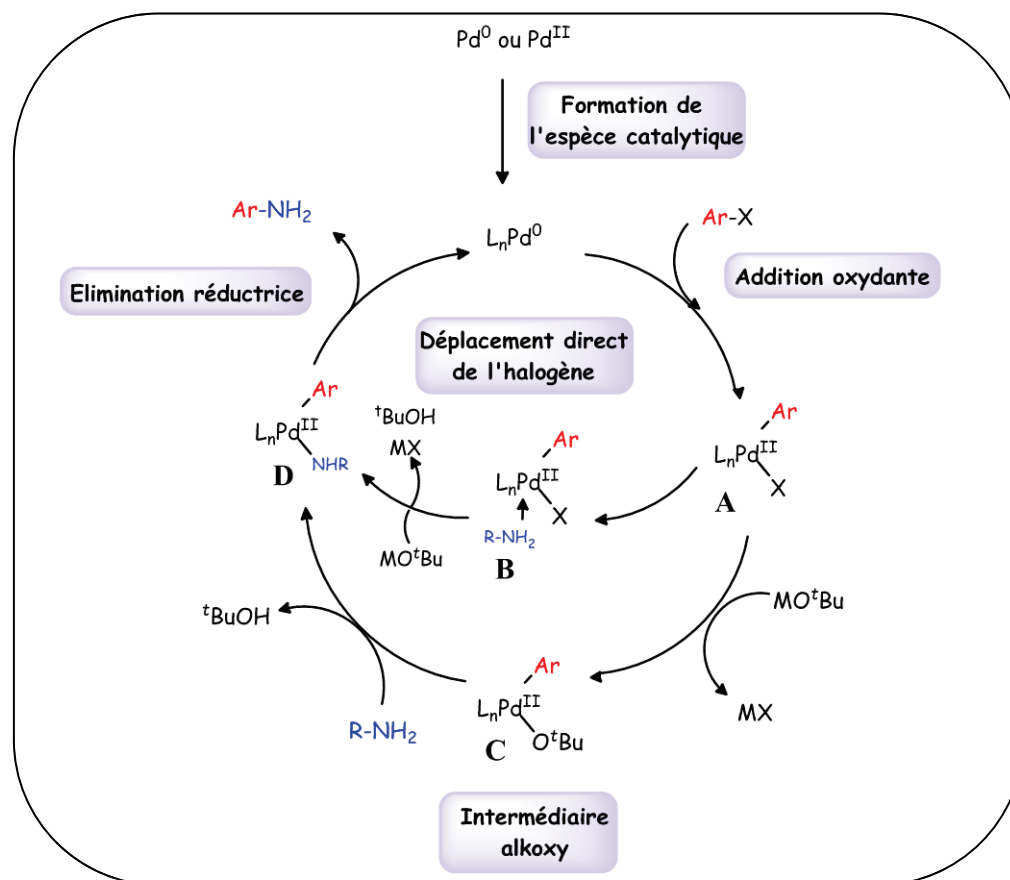


Figure 18.

En outre, l'utilisation de bases du type ROM (où M est un métal alcalin ou alcalino-terreux, sodium ou potassium) s'est révélée poser problème vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels et ce, en raison de la trop grande réactivité de ces systèmes basiques. De ce fait, leur remplacement progressif par NaOH,⁶⁵ Cs₂CO₃,⁶⁶ K₂CO₃,⁶⁷ et K₃PO₄⁶⁸ a fait l'objet de plusieurs études.

Par ailleurs de nombreux travaux ont montré que les espèces catalytiquement actives ainsi que la cinétique réactionnelle étaient souvent différentes en fonction du système catalytique utilisé. De ce fait, des améliorations significatives dans le développement de nouveaux ligands ont été

⁶⁵ R. Kuwano, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6479.

⁶⁶ a) J. Yin, M. M. Zhao, M. A. Huffman, J. M. McNamara, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3481; b) K. T. J. Loones, B. U. W. Maes, R. A. Dommissie, G. L. F. Lemiere, *Chem. Commun.* **2004**, 2466.

⁶⁷ J.-H. Lee, C.-G. Cho, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 65.

⁶⁸ a) D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9722; b) K. W. Anderson, R. E. Tundel, T. Ikawa, R. A. Altman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 6523; c) N. Pottabathini, S. Bae, P. Pradhan, H.-G. Hahn, H. Mah, M. K. Lakshman, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7188.

Chapitre II : Synthèse et réactivité de la 1,4-dichloropyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyridazine

rapportées, le ligand phosphoré $P(o\text{-tol})_3$ laissant la place à d'autres entités telles que BINAP,⁶⁹ Dppf,⁷⁰ DavePhos,⁷¹ CyJohnPhos,⁷² voire des carbènes (Figure 19).⁷³

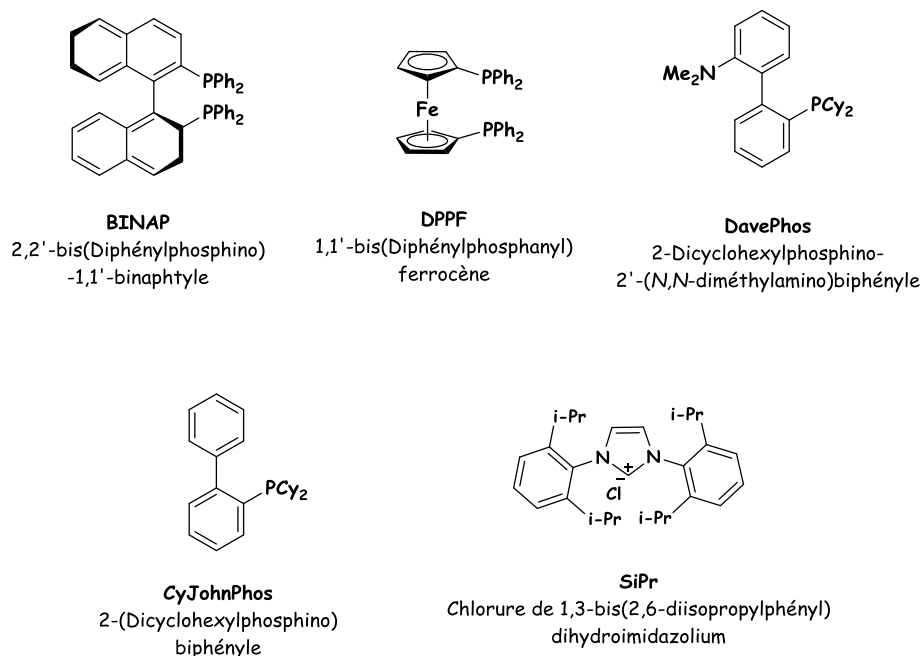


Figure 19.

Riches en électrons, ces ligands permettent de générer *in situ* une espèce catalytique autorisant la condensation entre des amines et des dérivés halogénoaromatiques plus au moins π -déficients avec d'excellents rendements.

Dans ce même but, Van Leeuwen⁷⁴ a développé le Xantphos (Figure 20) qui a montré une excellente réactivité lors des couplages avec des amides,⁷⁵ des hydrazines,⁷⁶ des oxazolidinones⁷⁷ et des urées.⁷⁸ Cette biphosphine est dotée d'une rigidité qui en fait un ligand très stable même à des températures élevées.

⁶⁹ C. Enguehard, H. Allouchi, A. Gueffier, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4367.

⁷⁰ M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7217.

⁷¹ R. Kranich, K. Eis, O. Geis, S. Muhle, J. W. Bats, H.-G. Schmalz, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2874.

⁷² a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 2413; b) J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1158.

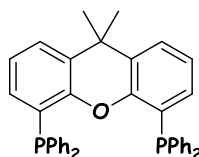
⁷³ a) J. Huang, G. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1307; b) M. S. Viciu, R. M. Kissling, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2229; c) G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7729.

⁷⁴ M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, *Organometallics* **1995**, 14, 3081.

⁷⁵ J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6043.

⁷⁶ S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10251.

⁷⁷ S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiani, G. Zappia, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2539.



Xantphos
4,5-bis(Diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

Figure 20.

III. 2. B. Réaction de Buchwald-Hartwig en C-1 du composé 6a :

- **Mise au point de conditions d'amidation pallado-catalysée**

Toujours dans le but d'apporter plus de diversification moléculaire en position 4 de notre noyau morpholinique **6a**, nous nous sommes intéressés à l'introduction d'amide *via* une réaction pallado-catalysée connue pour être une séquence novatrice.^{79, 80}

En effet plusieurs équipes ont évoqué des amidations directes *via* des couplages pallado-catalysés. Yin et Buchwald ont rapporté que le ligand Xantphos est l'un des seuls efficace pour mener à bien cette transformation. De même, dans le cas des carbamates, ce même groupe de recherche a rapporté le couplage entre le bromobenzaldéhyde et le benzylcarbamate dans le THF à 45 °C, en présence de Pd₂(dba)₃, de Cs₂CO₃ et du Xantphos, comme ligand avec un rendement quasi quantitatif (Schéma 30).⁸¹

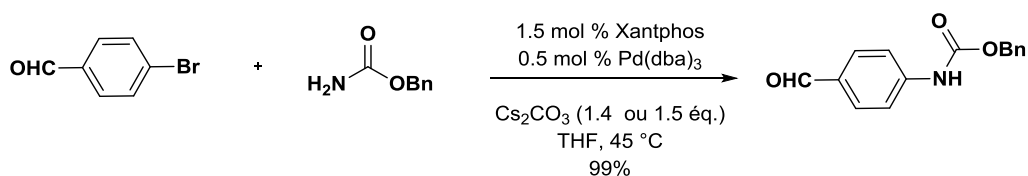


Schéma 30.

⁷⁸ G. A. Artamkina, A. G. Sergeev, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4381.

⁷⁹ B. H. Yang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **1999**, 1, 35.

⁸⁰ M. McLaughlin, M. Palucki, I. W. Davies, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3311.

⁸¹ J. Yin, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1101.

Tirant profit de cette étude, Guillaumet et *coll.*⁸² développent de nouvelles conditions de cette *N*-arylation pallado-catalysées en série triazinique mais aussi en présence d'amines hétérocycliques. Cette méthode a montré son efficacité comme l'a prouvé Meijer et *coll.*⁸³ En effet, dans leurs travaux, l'amidation de la 7-acétamido-2-chloro-1,8-naphtyridine **L60**, a lieu en utilisant (1,2 éq.) d'amide, (2.0 éq.) de carbonate de potassium, 5 mol % de Pd(OAc)₂ et 10 mol % de Xantphos, au reflux de 1,4-dioxane (Schéma 31).

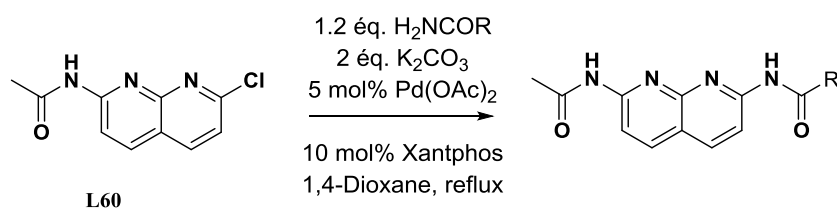
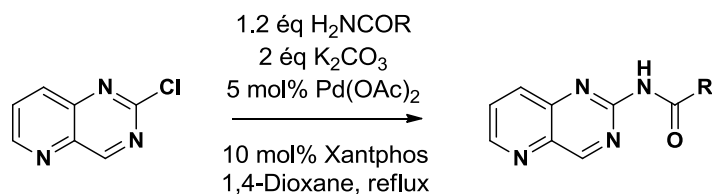


Schéma 31.

Encore plus récemment notre équipe a repris les mêmes conditions opératoires pour accéder à une librairie originale de pyridopyrimidine *N*-arylées⁸⁴ (Schéma 32).



En se basant sur ce dernier résultat, nos premiers essais de *N*-alkylation ont été réalisés au départ du synthon **6a**. Cette séquence a été menée en présence de 1,2 éq. de la 2-pyrrolidinone, de 2.0 éq. de K₂CO₃, 5% de Pd(OAc)₂ et 10% de Xantphos respectivement au reflux du 1,4-dioxane. Après 48 heures le composé **26** a été isolé avec un bon rendement de 72% (Tableau 9, entrée 1).

⁸² E. Garnier, J. Audoux, E. Pasquinet, F. Suzenet, D. Poullain, B. Lebret, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7809.

⁸³ G. B. W. L. Ligthart, H. Ohkawa, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 375.

⁸⁴ A. Tikad, S. Routier, M. Akssira, G. Guillaumet, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 5113.

Chapitre II : Synthèse et réactivité de la 1,4-dichloropyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyridazine

En revanche, nos tentatives de greffer d'autres alkylamides ont toutes échoués. En effet, dans chacun de ces cas a été observée une dégradation du milieu réactionnel conduisant à l'obtention de nombreux produits secondaires non identifiés (Tableau 9).

Tableau 9.

1.2 éq. HNCOR₁R₂
2 éq. K₂CO₃
5 mol% Pd(OAc)₂
10 mol% Xantphos
1,4-Dioxane, reflux

6a 26-28

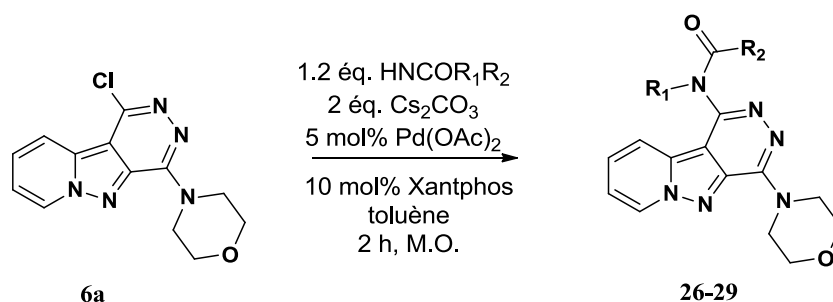
n=1, 2 et 3

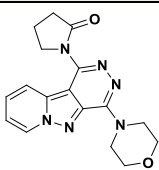
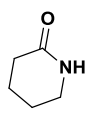
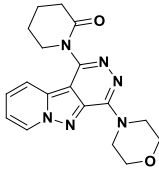
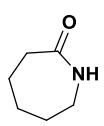
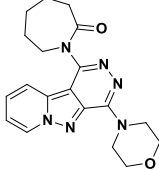
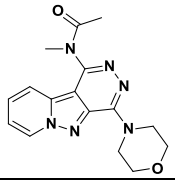
Entrée	Amides	Produits	Temps(h)	Rdt (%)
1		26	48	72
2		27	92	MP+dégradation
3		28	92	MP+dégradation

MP : Matière première.

Afin de pallier à ce problème, un changement de base et de solvant s'est donc avéré nécessaire. Nous avons alors opté pour le Cs₂CO₃ en tant que base et pour le toluène comme solvant (bon solvant au micro-ondes comparé au dioxane). L'utilisation de ces conditions, doublée d'activation par irradiations micro-ondes, s'est révélée bénéfique puisque permettant la bonne marche de la séquence avec, du surcroît, une réduction de temps de réaction à 2 h.

Tableau 10.



Entrée	Amide	Produit	Rdt(%)
1			26 76 ^a
2			27 60
3			28 64
4			29 66

^a En mode classique la réaction fourni **26** avec 70% de rendement

En effet, au départ de **6a**, l'amidation conduite dans ces nouvelles conditions à savoir l'utilisation de 2-pyrrolidinone (1.2 éq.), de Cs₂CO₃ (2.0 éq.), du même système catalytique au sein du toluène par voie thermique (110 °C) permet d'isoler au bout de 80 h de réaction le produit **26** avec un bon rendement. Un changement de mode d'activation, à savoir le recours aux irradiations micro-ondes, se traduit par une nette diminution de temps de réaction (2 heures) tout en conservant le même bon rendement.

D'autres tests avec des amides cycliques et acycliques ont été menés et les dérivés 1-amido-4-morpholino **26-29** souhaités ont été obtenus avec des rendements satisfaisants (Tableau 10, entrées 2-4).

- **Mise au point de conditions d'amination pallado-catalysée**

La réaction d'amination, quant à elle, a été testée dans les mêmes conditions que précédemment à savoir, l'utilisation de 1,2 éq. d'amine, ici la *n*-butylamine, en présence de 5 mol % de Pd(OAc)₂, de 10 mol% de Xantphos et de 2.0 éq. de K₂CO₃ en guise de base au reflux de 1,4-dioxane. Malheureusement ces conditions se sont montrées inefficaces sur notre tricycle, toute la matière première étant récupérée en fin de réaction.

Il était donc nécessaire d'envisager une modification des conditions opératoires notamment la nature de la phosphine et de la base. Ainsi pour mener à bien cette *N*-arylation, nous avons opté pour les conditions décrites par Galons et *coll.*, sachant que cette séquence conduite en série roscovitine permet d'accéder aux produits recherchés avec des rendements relativement bons.⁸⁵

La réaction a ainsi été réalisée sous irradiations micro-ondes à 160 °C avec le *t*-BuOK comme base, la combinaison de Pd(OAc)₂ et de (±)-BINAP en tant que système catalytique et ce, au sein du toluène. Au terme de 2 heures, l'insertion de la *n*-butylamine a bien été observée et le produit de couplage **30** a été isolé avec un rendement moyen de 48%. (Schéma 33).

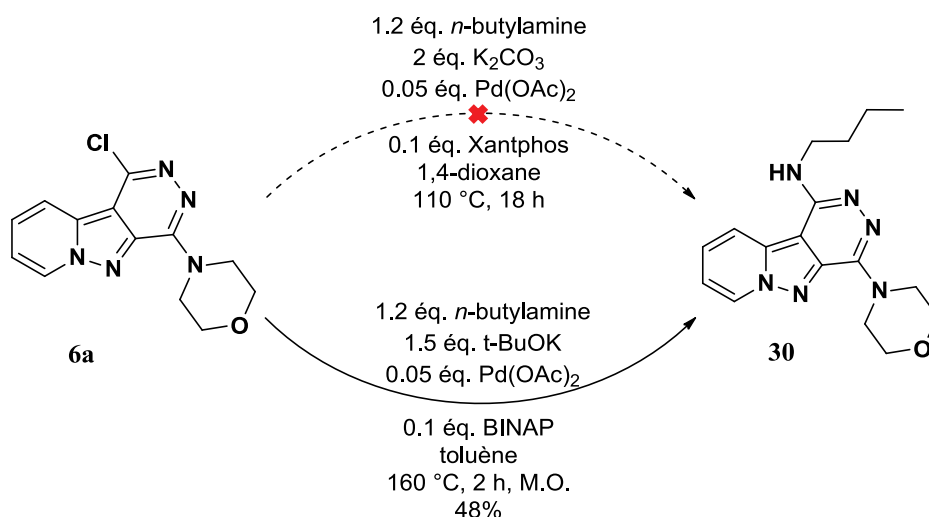


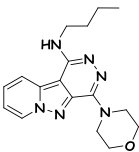
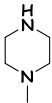
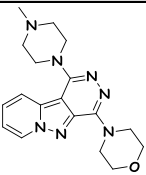
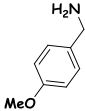
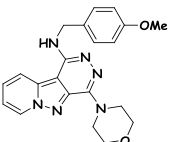
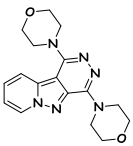
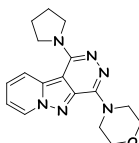
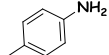
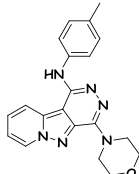
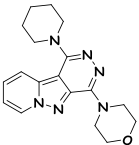
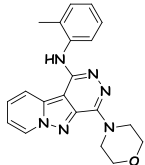
Schéma 33.

Ce résultat encourageant nous a incités à utiliser d'autres amines dérivées d'anilines et d'alkylamines primaires et secondaires. Pour chaque amine utilisée, les composés souhaités **30-36** sont isolés avec des rendements oscillant entre 46 et 79 % (Tableau 11).

Il faut signaler que dans le cas de certaines alkylamines primaires et secondaires les chutes de rendements observées sont liées à des soucis de purification, et à la grande polarité des composés engendrés.

⁸⁵ a) L. Demange, N. Oumata, J. Quinton, S. Bouaziz, O. Lozach, L. Meijer, H. Galons, *Heterocycles* **2008**, 75, 1735; b) L. Demange, F. N. Abdellah, O. Lozach, Y. Ferandin, N. Gresh, L. Meijer, H. Galons, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 125.

Néanmoins lorsqu'une amine aromatique est employée (Tableau 11, entrées 7 et 8) les produits de couplage sont isolés avec un rendement correct, la diminution de rendement observée dans le cas où un groupement électrodonneur se trouve en position *ortho* découlant de l'encombrement stérique.

Entrée	Amine	Produit	Rdt (%)	Entrée	Amine	Produit	Rdt (%)
1			48	5			50
2			75	6			75
3			79	7			56
4			46	8			49

Au cours de ce chapitre, nous avons pu mettre au point une stratégie générant l'entité 1,4-dichloro-pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine et pu établir par la suite plusieurs voies de fonctionnalisation permettant l'accès à de nouvelles bibliothèques de pyridopyrazolopyridazines jusqu'à présent méconnues (Figure 21).

Chapitre II : Synthèse et réactivité de la 1,4-dichloropyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyridazine

Notre étude s'est initialement focalisée sur la réactivité des deux positions *C-1* et *C-4* du synthon dichloré *via* des couplages pallado-catalysés et des substitutions nucléophiles aromatiques. Le couplage de Suzuki-Miyaura développé s'est montré efficace et assez général ouvrant la voie vers des entités originales de bis-arylation. Les conditions d'amination, quant-à-elles, ont été optimisées et nous sommes parvenus à identifier les régioisomères correspondants.

Ensuite, l'intérêt porté sur l'isomère morpholinique obtenu, majoritairement lors des premières réactions de S_NAr , s'est traduit par la synthèse d'une chimiothèque de 1-substitué-4-morpholino-pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyridazines.

Par ailleurs, une adaptation des conditions réactionnelles a permis la synthèse de quelques composés oxygénés et soufrés. Par contre, nos essais pour introduire un large panel d'amine *via* une S_NAr se sont montrés difficiles, et cette limitation a, toutefois, été levée grâce au développement d'un couplage de Buchwald-Hartwig.

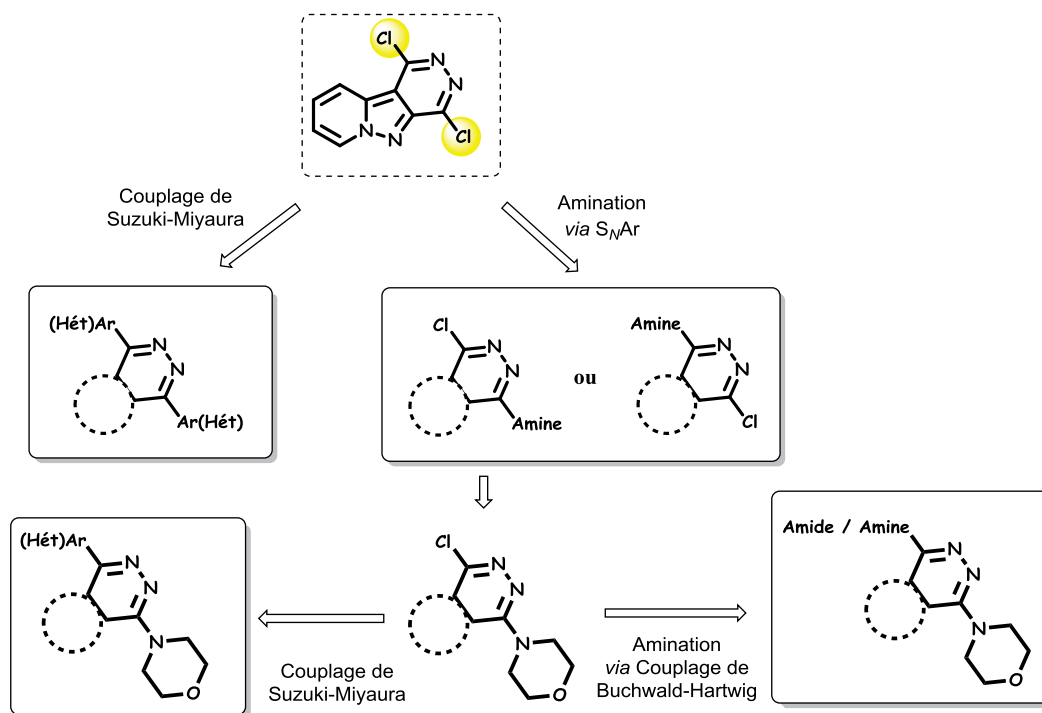


Figure 21.

CHAPITRE III :

Nouvelle voie d'accès aux dérivés N-3-substitués de la pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

I. Objectif recherché:

Comme évoqué dans le chapitre précédent, notre intérêt pour des structures hétérocycliques rares nous a conduit à explorer la synthèse, et la fonctionnalisation des pyridopyrazolopyrimidines de type **I** (Figure 22). L'analyse attentive de la littérature montre clairement que cet arrangement tricyclique reste à ce jour non décrit.

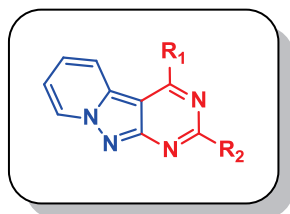


Figure 22. Pyridopyrazolopyrimidine de type I.

L'enjeu pour nous est de trouver une stratégie simple et efficace permettant la préparation en peu d'étapes de ces précurseurs. Pour ce faire, nous allons dans un premier temps aborder l'élaboration des dérivés possédant une fonction urée **II**, en adoptant une voie de synthèse couramment utilisée au laboratoire au départ d'iodure d'aminopyridinium commercial **1**. La suite du processus consiste en la cyclisation de ces urées **II** permettant ainsi d'obtenir les tricycles dicarbonylés **III** voulus. Ces différents hétérocycles constitueront le point de départ de nos séries tricycliques polyfonctionnalisées à noyau pyridopyrazolopyrimidinique **IV** (Figure 23).

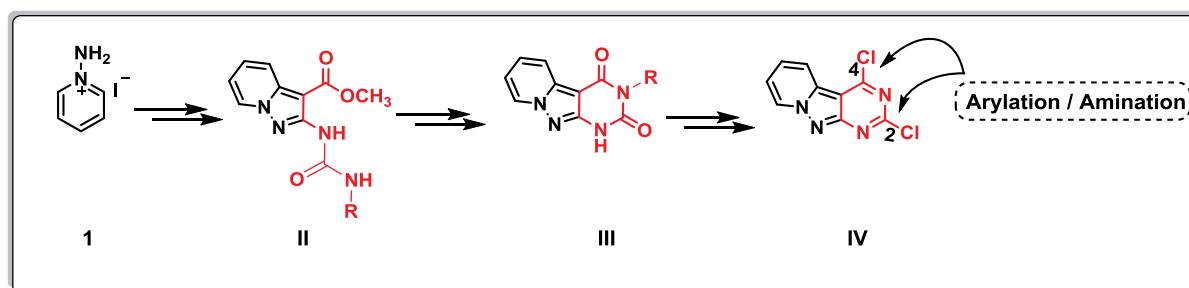


Figure 23.

Avant de développer les différents essais de fonctionnalisation permettant la modulation de notre hétérocycle, nous avons concentré nos efforts sur l'optimisation des différentes étapes de synthèse menant au précurseur chloré **IV**. De ce fait, la préparation d'une série de composés originaux de structure pyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4-dionique N-arylées sera exposée. Par la même occasion, l'emprunt d'une telle route de synthèse nous permettra la conception d'une chimiothèque supplémentaire d'urées dérivées de la pyrazolo[1,5-a]pyridine.

II. Synthèse convergente de la 2,4-dichloropyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

II. 1. Rétrosynthèse envisagée :

La méthodologie de synthèse choisie s'articule autour du schéma rétrosynthétique présenté ci-dessous (Figure 24). En effet le dérivé dichloré **IV** peut être conçu par une réaction de chloration de la pyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4-dione **6**. Cette entité est obtenue par déprotection de la fonction imide du composé *N*-substitué **5**, généré *via* une cyclisation de l'urée **4** intermédiaire, elle-même obtenue par condensation de la *p*-méthoxybenzylamine sur l'isocyanate provenant du réarrangement de Curtius de l'acide **3**.

L'acide **3** est préparé par saponification régiosélective du diester **2** élaboré, quant à lui, au départ d'iodure d'aminopyridinium commercial **1** *via* une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

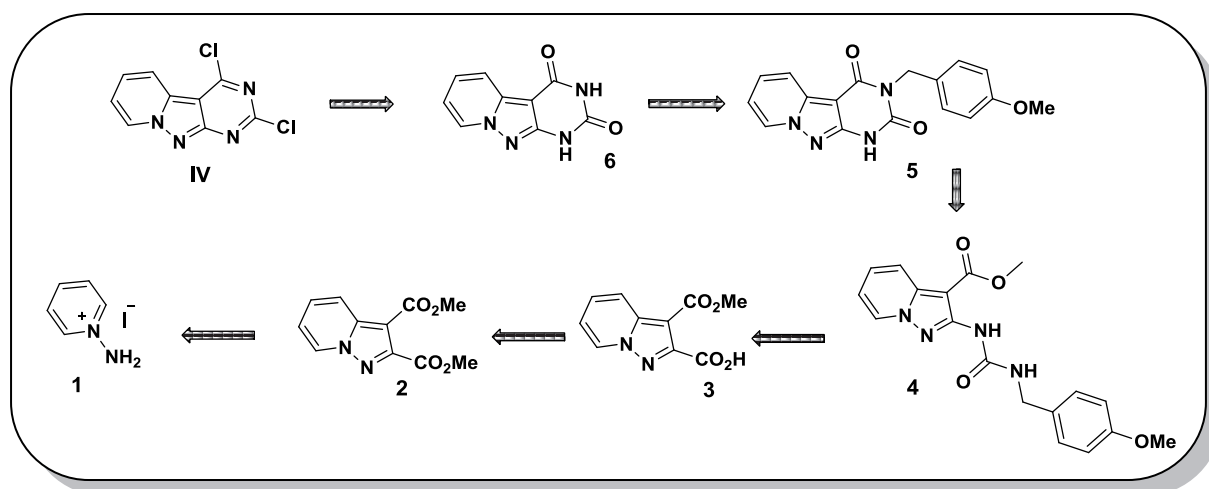


Figure 24. Rétrosynthèse du précurseur chloré **IV**

III. Synthèse du noyau pyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4-dione

D'après la rétrosynthèse convergente établie ci-dessus, il nous a paru dans un premier temps judicieux de présenter brièvement les voies mises en œuvre dans la littérature pour accéder à certains squelettes dérivés de la pyrimidinedione et ce, au départ des hémiesters correspondants. Dans un second temps, nous ferons état de nos travaux conduits au départ de l'hémiester **37**.

III. 1. Rappels bibliographiques

La synthèse des dérivés de la pyrimidinedione peut se concevoir selon plusieurs méthodes différentes, méthodes qui, en fait, se distinguent par le motif hétérocyclique de départ. Néanmoins, nous nous limiterons dans ce paragraphe aux techniques utilisant des hémiesters pour la construction du cycle pyrimidinedione *N*-substitué.

Ainsi, Fahmy et *coll.*⁸⁶ ont mis au point une méthode de synthèse des 3-aryl-1*H*-pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-diones de type **L65** à partir de la *N*-hydroxyquinolinimide **L62** dont la préparation est proposée par Hurde et Bethune⁸⁷ à partir de l'anhydride 2,3-pyridinedicarboxylique **L61**. Après réarrangement de Lossen (sulfonylation, cyclisation), le *N*-(phénylsulphonyloxy)quinolinimide **L63** généré est traité avec une série d'amines aromatiques dans le benzène à température ambiante, ce qui permet l'obtention des dérivés de type **L64**. Ces derniers se cyclisent par fusion sous pression réduite pour conduire aux pyridopyrimidinediones désirées (Schéma 34).

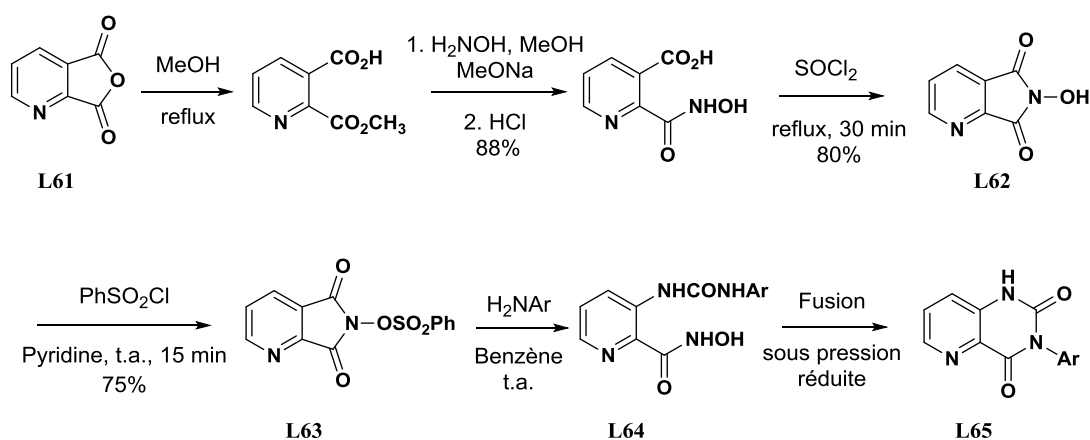


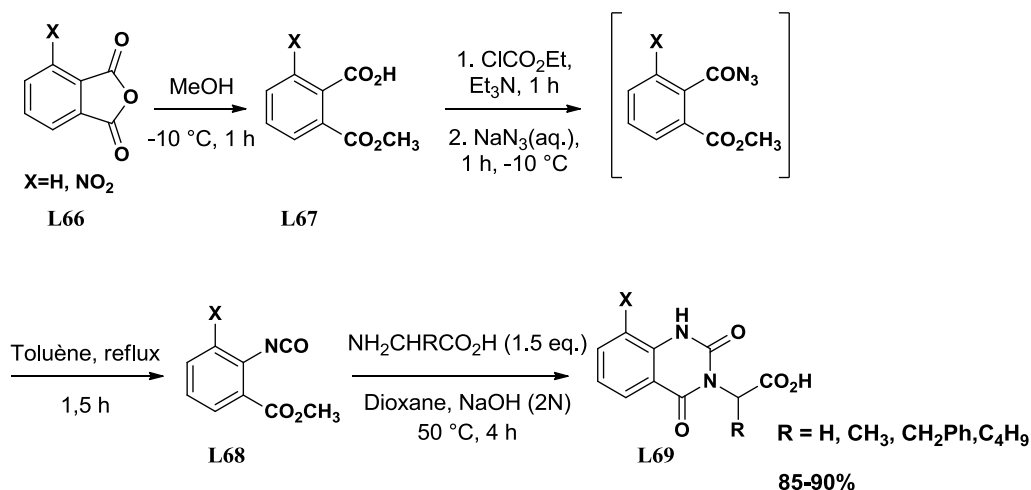
Schéma 34

Ultérieurement, Akssira et *coll.*⁸⁸ ont développé en 1993 une méthode qui consiste à préparer l'hémiester **L67** à partir de l'anhydride phtalique **L66** puis de le convertir en isocyanate **L68**. Ce dernier, par addition d' α -aminoacides, fournit les quinazolinediones **L69** avec de très bons rendements (Schéma 35).

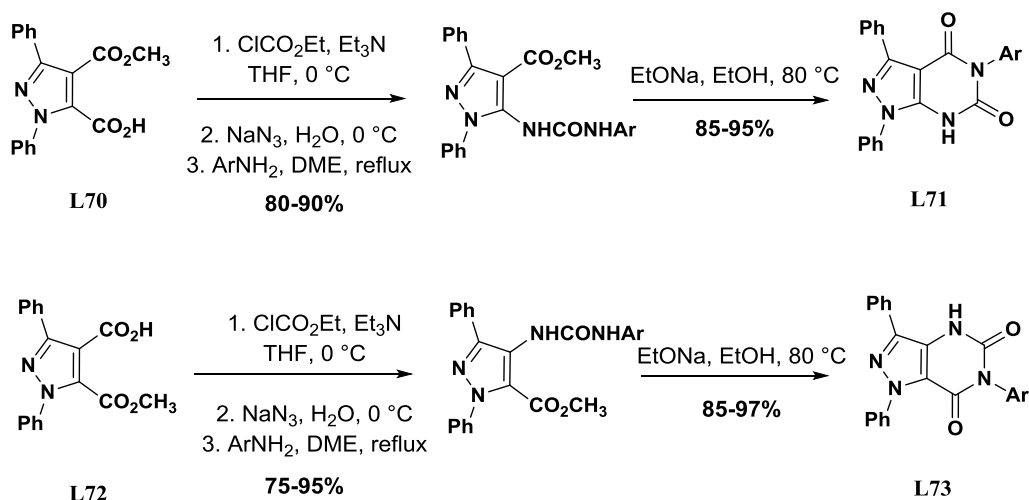
⁸⁶ A. F. Fahmy, M. S. K. Youssef, M. S. A. Halim, M. A. Hassan, J. Sauer, *Heterocycles* **1986**, 24, 2201.

⁸⁷ C. D. Hurd, V. G. Bethune, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1471.

⁸⁸ M. P. A. Canonne, M. Akssira, A. Dahdouh, H. Kasmi, M. Boumzebra, *Heterocycles* **1993**, 36, 1305.



En 2000, lors d'une première étude en série pyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidine-4,6-dione **L71** et pyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidine-5,7-dione **L73** des stratégies similaires ont été utilisées. Ainsi au départ des hémiesers **L70** et **L72** la construction du cycle pyrazolopyrimidinedione correspondant est menée à bien *via* un réarrangement de Curtius.⁸⁹ (Schéma 36).



A l'instar de ces travaux, en 2003, notre groupe a développé une nouvelle stratégie de synthèse de pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-diones⁹⁰ de type **L65** à partir de l'anhydride **L61**.

Cette stratégie fait également appel à un réarrangement de Curtius de la fonction acide en position **3** de l'hémieser **L74**, lui-même issu de la méthanolyse de l'anhydride **L61**, cette

⁸⁹ M. El Haddad, M. Soukri, S. Lazar, A. Bennamara, G. Guillaumet, M. Akssira, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1247

⁹⁰ R. Mamouni, M. Aadil, M. Akssira, J. Lasri, J. Sepulveda-Arques, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2745.

Chapitre III : Nouvelle voie d'accès aux dérivés N-3 substitués de la pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

réaction conduisant à l'isocyanate **L75**. La condensation sur ce dernier de divers acides aminés achève cette séquence, ce qui permet d'accéder aux acides **L76** avec de bons rendements (Schéma 37).

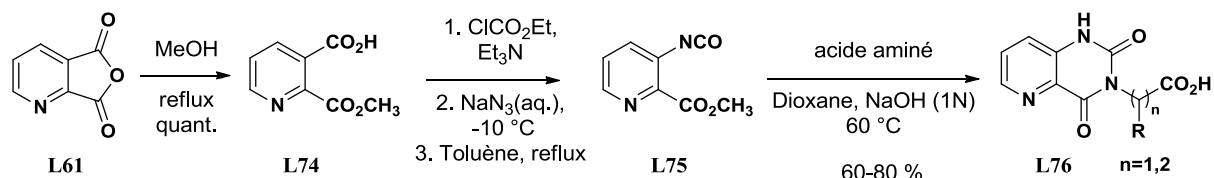


Schéma 37.

En 2006, ces travaux ont été repris par notre équipe, et ils concernent le développement de nouvelles méthodologies de synthèse permettant l'obtention d'hétérocycles polyfonctionnalisés à noyau pyrido[3,2-*d*]pyrimidinique. En effet, au lieu de condenser l'isocyanate **L75** avec des aminoacides, cet intermédiaire a été mis en réaction avec la *p*-méthoxybenzylamine en présence de pyridine pour obtenir la dione **L77**. S'en suit alors, le clivage quantitatif du groupement *p*-méthoxybenzyle, par traitement de la pyridopyrimidine **L77** avec du chlorure d'aluminium dans l'anisole. Cette déprotection est suivie par une chloration de **L78** au moyen du couple pentachlorure de phosphore/oxychlorure de phosphore, ce qui a permis d'aboutir au dérivé **L79** dichloré en positions C-2 et C-4, avec un rendement global de 29% (Schéma 38).⁹¹

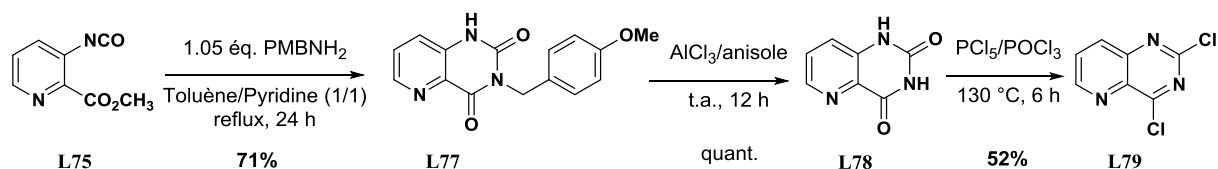


Schéma 38.

A l'issue de ces différentes synthèses, nous disposons donc d'une méthodologie mise au point par notre équipe au départ d'un hémioester, méthodologie dont nous vérifierons la généralisation lors de l'élaboration de notre hétérocycle cible.

III. 2. Application à la pyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,4-dione

II. 2. A. Préparation de l'acide 3-(méthoxycarbonyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2-carboxylique **37**

⁹¹ A. Tikad, S. Routier, M. Akssira, J.-M. Leger, C. Jarry, G. Guillaumet, *Synlett* **2006**, 1938.

Vu les objectifs poursuivis, nous avons adopté la même stratégie que celle développée au sein du Laboratoire de Chimie Bioorganique et Analytique (LCBA) de l'université de Hassan II de Mohammedia-Casablanca, stratégie qui a permis l'accès à de nouvelles quinazolines,⁹² pyrrazolopyrimidines, et autres pyridopyrimidines⁹³ au départ de différents hémiesters (Schéma 39).

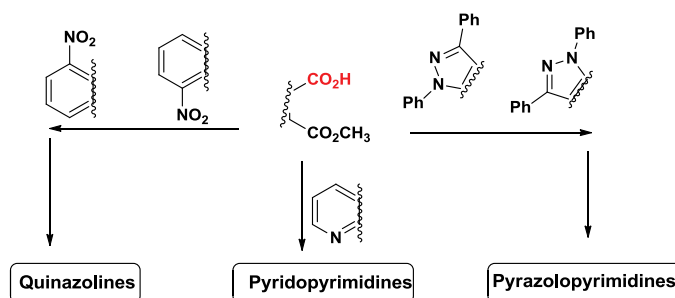


Schéma 39.

Ces hémiesters ont été synthétisés régiosélectivement dans des conditions simples et faciles de mise en œuvre. De ce fait, faisant appel à cette technologie éprouvée, nous avons pu réaliser la transformation régiosélective de l'une des deux fonctions ester de l'intermédiaire **2**.

La synthèse de l'hémioester désiré est ainsi réalisée en faisant réagir le diester **2** avec (1.0 éq.) d'hydroxyde de sodium (2N) dans le méthanol pendant 3 heures, ce qui se traduit par l'obtention du monoester **37** avec un excellent rendement de 91% (Schéma 40).

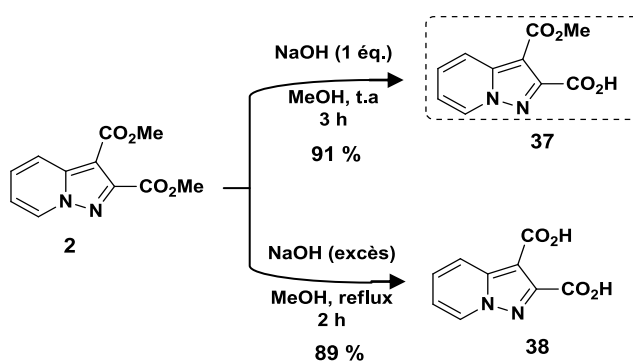


Schéma 40.

⁹² D. Aziane, M. Soukri, A. El Hakmaoui, S. Lazar, M. Akssira, E. M. Essassi, G. Guillaumet, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 271.

⁹³ R. Mamouni, M. Akssira, M. Aadil, A. Elhakmaoui, J. Lasri, E. Zaballos-Garcia, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 4259.

Il est à noter que même dans un large excès de soude à température ambiante seul le produit **37** est obtenu, le diacide **38** ne pouvant se former que dans des conditions drastiques comme l'ont déjà décrit Anderson et *coll.*⁴⁴

La sélectivité de la réaction a été prouvée par analyse aux rayons X d'un monocristal du monoester **37**. Comme représenté dans la représentation ORTEP (Figure 25), nous pouvons constater que la transformation de l'ester en acide carboxylique a bien eu lieu en position C-2.

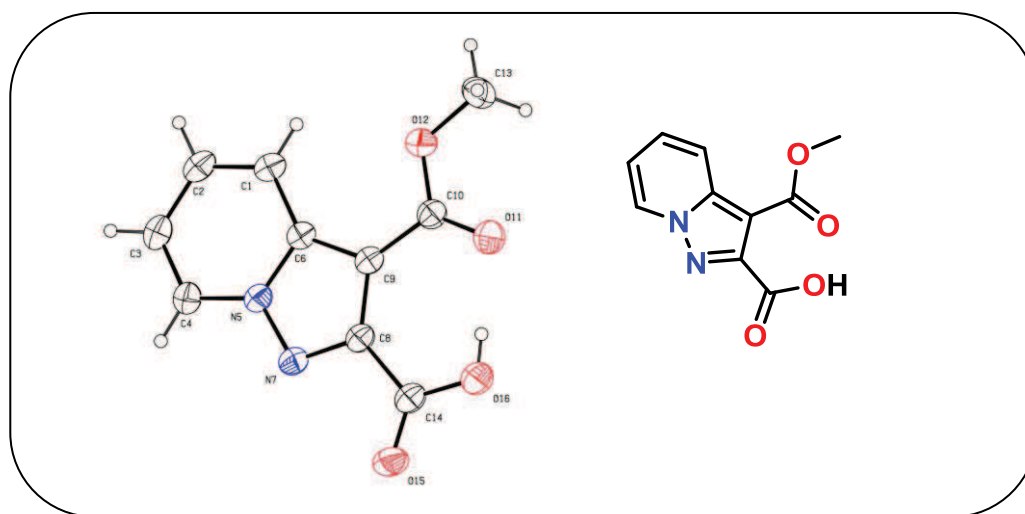


Figure 25. ORTEP du composé **37**

III. 2. B. Réarrangement de Curtius à partir du composé **37**

Une fois l'hémiester **37** en main, l'activation de la fonction acide est achevée par condensation de (1,5 éq.) de chloroformiate d'éthyle sur le groupement carboxylique dans le tétrahydrofurane anhydre, en présence de (1,3 éq.) de triéthylamine à -10 °C, pendant 1 h 30, ce qui conduit à l'anhydride mixte correspondant. Ce dernier subit ensuite *in situ* une attaque nucléophile par addition d'une solution aqueuse d'azoture de sodium (1,7 éq.).

Après 1 h 30, le précipité apparu est filtré et le filtrat évaporé à température ambiante sous pression réduite. Le mélange brut est ensuite extrait, séché sur sulfate de magnésium puis évaporé sous vide. L'azoture d'acyle non purifié subit alors un réarrangement de Curtius au reflux du toluène pendant 2 h pour conduire à l'isocyanate attendu.

En s'appuyant sur nos travaux antérieurs en série pyridopyrimidine,⁹¹ et voulant accéder directement au dérivé **51**, cette séquence a été achevée par l'addition de la *p*-méthoxybenzylamine, la condensation de cette dernière sur l'isocyanate non isolé au reflux

Chapitre III : Nouvelle voie d'accès aux dérivés N-3 substitués de la pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

d'un mélange toluène/pyridine (1/1) pendant 24 heures n'a malheureusement pas abouti à la dione **51** souhaitée mais à l'urée correspondante **39** (Schéma 41).

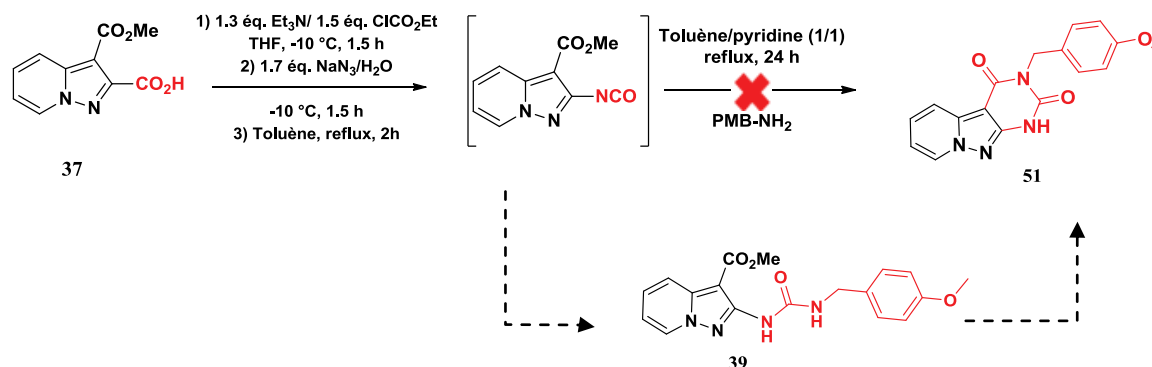


Schéma 41.

Nous avons donc profité de ce résultat et avons optimisé les conditions réactionnelles afin d'accéder à une nouvelle série d'urées dérivées de la pyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

III. 2. C. Synthèse d'urées possédant le noyau pyrazolo[1,5-*a*]pyridine :

De ce fait, après réarrangement de Curtius, diverses amines sont ensuite condensées sur l'isocyanate utilisé sans purification préalable,⁹⁴ à température ambiante pour donner les composés de type **A** (Schéma 42). Le mécanisme expliquant la formation de l'azoture d'acyle, la transposition de Curtius puis la condensation de l'amine sur l'isocyanate est relaté sur le Schéma 42.

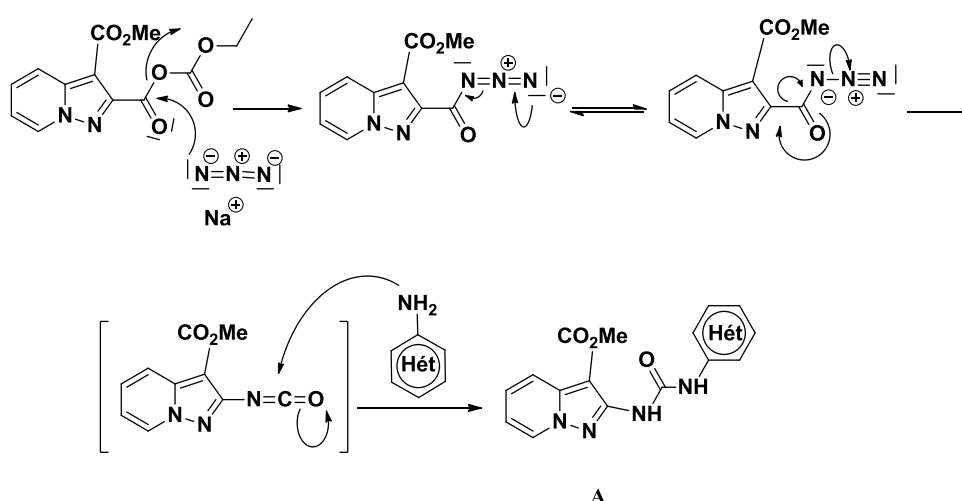


Schéma 42.

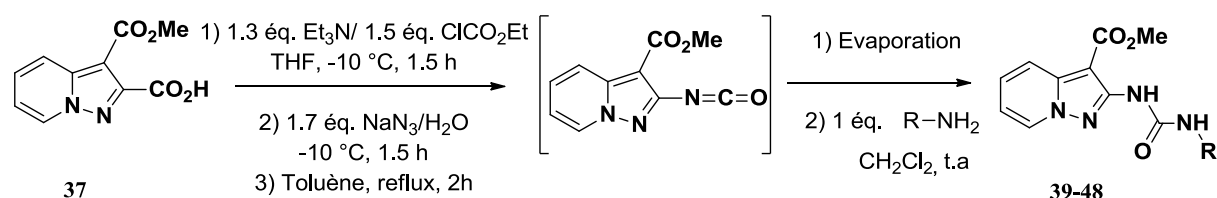
⁹⁴ S. Hyden, G. Wilbert, *Chem. Ind.* **1967**, 33, 1406.

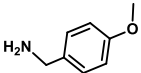
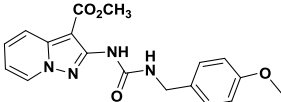
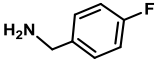
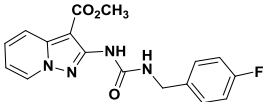
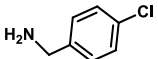
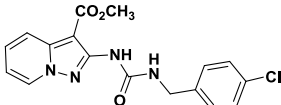
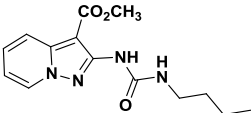
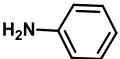
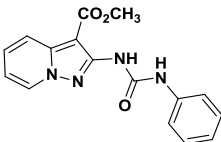
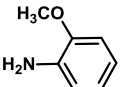
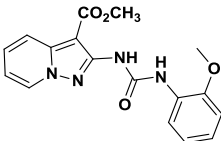
Chapitre III : Nouvelle voie d'accès aux dérivés N-3 substitués de la pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

Les premiers essais de condensation nucléophile sur l'isocyanate ont été réalisés par simple addition directe d'amines. Toutefois, selon cette procédure, les rendements en urées s'avèrent très faibles. Cependant, une évaporation de solvant ainsi que l'utilisation du dichlorométhane comme milieu réactionnel, au lieu du toluène, a donné les urées souhaitées **39-48** avec de bons rendements globaux. Cette séquence permet la synthèse des produits à l'échelle du gramme en utilisant seulement une quantité stœchiométrique d'amine.

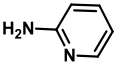
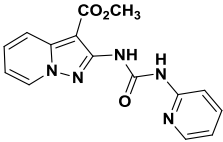
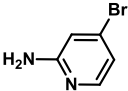
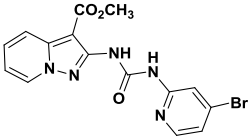
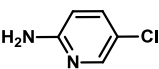
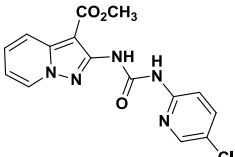
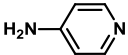
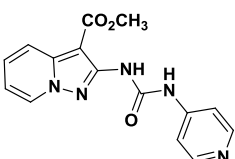
Cette méthode se révèle très avantageuse car de multiples amines, à savoir des amines benzyliques, des amines aliphatiques, des anilines substituées voire des entités pyridiniques, ont été testées ce qui prouve la généralité de la méthode (Tableau 12).

Tableau 12. Synthèse des urées **39-48** à partir d'isocyanates obtenus *via* le réarrangement de Curtius



Entrée	R-NH ₂	Produit	Temps (h)	Rdt ^a (%)	
1			39	3	81
2			40	3	63
3			41	3	76
4			42	3	64
5			43	3	77
6			44	3	73

Chapitre III : Nouvelle voie d'accès aux dérivés N-3 substitués de la pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

7			45	u6	51
8			46	6	53
9			47	6	65
10			48	6	66

^a Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice.

En examinant les résultats regroupés dans le tableau 12, nous constatons que la condensation des amines benzyliques possédant des groupements électro-attracteurs ou donneurs d'électrons donne de très bons résultats (Tableau 12, les entrées 1-3).

Dans le cas de l'*ortho*-méthoxyaniline la réaction s'est montrée peu sensible aux effets stériques et électroniques (Tableau 12, entrée 6). De plus, l'utilisation d'une amine aliphatique en l'occurrence la *n*-butylamine a fourni le composé **42** avec un rendement également satisfaisant de 64% (Tableau 12, entrée 4).

Dans les mêmes conditions, la condensation de dérivés aminopyridiniques s'est montrée plus difficile puisque nécessitant une augmentation de temps de réaction allant jusqu'à 6 heures ce qui permet d'accéder aux urées désirées avec des rendements acceptables oscillant entre 51 et 66% (Tableau 12, entrées 7-10).

• Caractérisation par diffraction de rayons X du composé **39**

Par ailleurs, nous avons fait appel à la diffraction rayons X pour encore une fois confirmer la régiosélectivité déjà mentionnée précédemment. Pour ce faire, une expérience a été menée sur le composé **39** issu de la réaction avec la 4-méthoxybenzylamine, la présentation ORTEP confirmant la substitution de la pyrazolo[1,5-*a*]pyridine par un atome d'azote en C-2 est illustrée dans la figure 26.

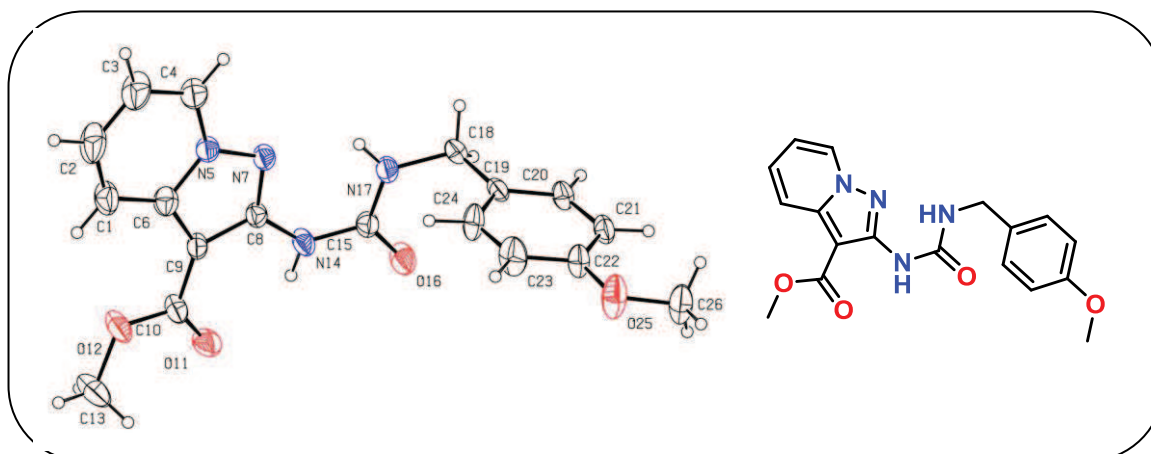


Figure 26. Représentation ORTEP du composé 39

III. 2. D. Valorisation de l'azoture d'acyle intermédiaire de passage lors de la transformation de Curtius de 37 :

Suite à ces résultats fort encourageants, et dans le but d'accéder à de nouveaux dérivés pyrazolopyridiniques, nous avons pris avantage de la bonne réactivité de l'hémiester **37** vis-à-vis du réarrangement de Curtius et ce, afin d'accéder à d'autres dérivés hétérocycliques pouvant avoir une valeur ajoutée importante.

En effet, le traitement de l'azoture d'acyle, intermédiaire de passage avant que la transposition de Curtius ait lieu, avec du *tert*-butanol pendant 6 heures, permet d'isoler un nouvel amino-ester **49** protégé possédant une structure pyrazolopyridinique et ce, avec un excellent rendement de 85% (Schéma 43), ce composé subit ensuite une saponification pour donner quantitativement l'acide **50**.

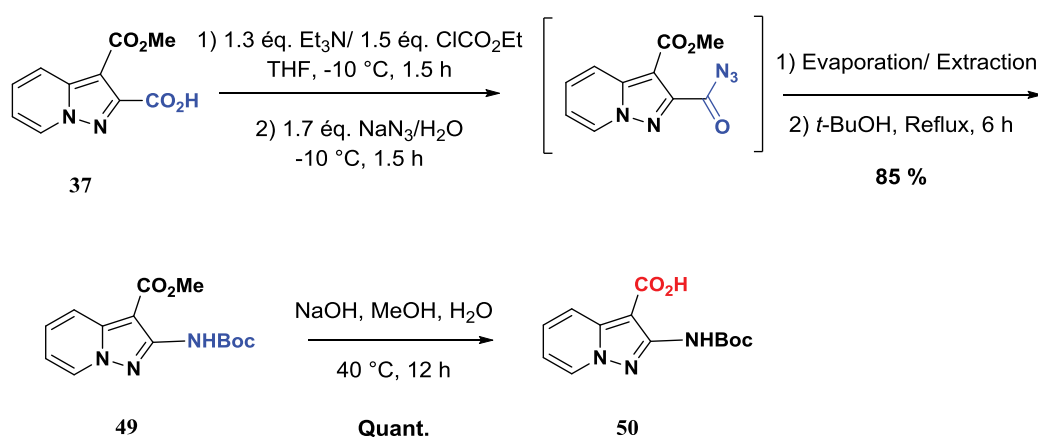


Schéma 43.

Il est à noter que ces travaux sont les premiers à décrire la synthèse par cette voie de nouveaux dérivés dotés du motif bicyclique pyrazolopyridinique. Ces derniers serviront de précurseurs à la fois dans le développement de la série pyrazolopyridinique que nous verrons plus loin, mais aussi dans la préparation d'autres hétérocycles que nous détaillerons dans le chapitre suivant.

III. 2. E. Synthèse de la pyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4-diones N-3-substituées

La méthode communément utilisée pour la cyclisation des urées réside dans l'utilisation d'un milieu basique comme une solution d'éthanolate de sodium, permettant d'obtenir les formes recherchées.⁹⁵

Le mécanisme de la formation du noyau pyridopyrazolopyrimidinedione attendue met en jeu une attaque du doublet NH terminal de l'urée engagée sur le carbonyle de l'ester *via* une addition nucléophile qui permet la cyclisation *in situ* formant ainsi la dione **V** (Figure 27).

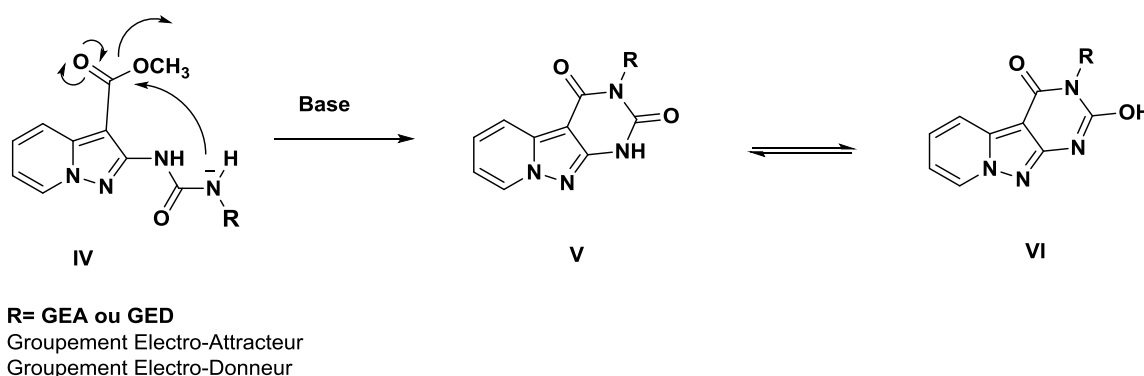
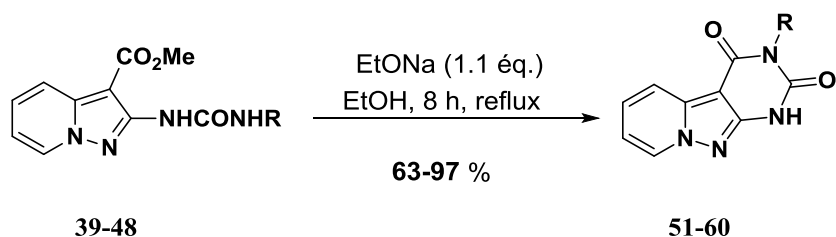


Figure 27.

Cette méthodologie, appliquée à nos composés, permet d'accéder aux pyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4-diones N-3-substituées et ce, après 8 heures de reflux dans l'éthanol. Les résultats enregistrés sont consignés dans le tableau ci-dessous.

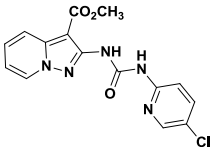
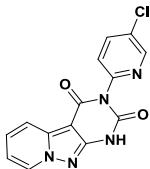
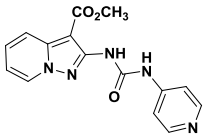
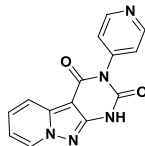
⁹⁵ O. El Mahdi, J. P. Laverigne, P. H. Viallefont, M. Akssira, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1995**, 104, 31.

Tableau 13. Construction des tricycles dicarbonylés **51-60**



Entrée	Substrat de départ		Produit	Rdt ^a (%)
1		39		51 92
2		40		52 97
3		41		53 70
4		42		54 63
5		43		55 94
6		44		56 93
7		45		57 86
8		46		58 84

Chapitre III : Nouvelle voie d'accès aux dérivés *N*-3 substitués de la pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

9		47		59	82
10		48		60	82

^a Rendement en produit obtenu par précipitation.

Cette méthode générale nous a donc permis de synthétiser, avec de très bons rendements les dérivés voulus pyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,4-diones *N*-3-substituées **51-60** (Tableau 13).

À ce stade de nos recherches, il nous ne reste plus qu'à effectuer la déprotection du groupement *p*-méthoxybenzyle du dérivé **51** afin d'accéder à notre synthon clé fonctionnalisable à savoir le composé dichloré.

IV. Accès à la 2,4-dichloropyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine

Nous avons donc effectué quelques essais préliminaires pour réaliser la coupure du groupement *p*-méthoxybenzyle. De ce fait, la réaction a lieu quantitativement en présence de chlorure d'aluminium dans l'anisole à température ambiante (ou à 40 °C) pendant 12 heures (Schéma 44) comme déjà démontré en série pyridopyrimidinique.

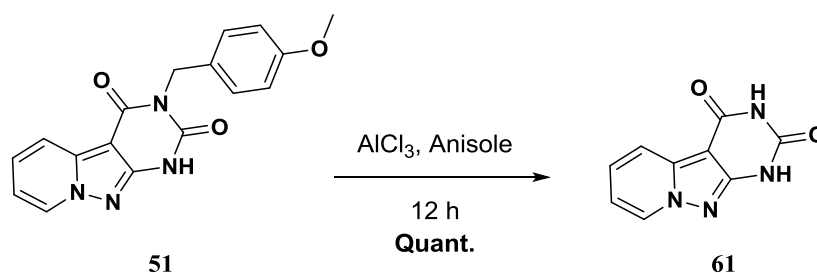


Schéma 44.

Par la suite, nous avons également mené divers essais de chloration au départ du composé issu de la déprotection. Les conditions antérieurement décrites⁹¹ par notre équipe nous ont permis d'isoler le dérivé dichloré. Ce composé est, en effet, obtenu par réaction de la dione **61**

Chapitre III : Nouvelle voie d'accès aux dérivés N-3 substitués de la pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

au reflux d'oxychlorure de phosphore et de quatre équivalents de phosphore de pentachlorure⁹⁶ et ce, avec un bon rendement de 71% (Schéma 45).

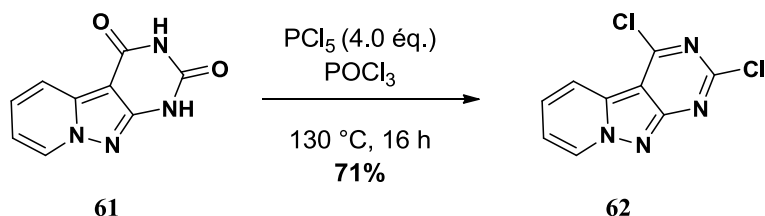


Schéma 45.

V. Réactivité de la 2,4-dichloropyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

Gardant toujours à l'esprit que notre premier but, est la conception de chimiothèques de pyridopyrazolopyrimidines fonctionnalisées en positions C-2 et C-4, nous avons, dans un premier test de fonctionnalisation, examiné la réactivité des deux positions vis-à-vis de la réaction de substitution nucléophile aromatique ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) en utilisant l'aniline comme nucléophile et l'hydruure de sodium comme base dans le THF.⁹⁷ Si les premiers essais conduits à température ambiante ne montrent aucun avancement de la réaction, le passage au reflux de solvant génère en revanche des mélanges de produits mono- et di-substitués (Schéma 46).

De plus, nous avons également réalisé un test de couplage pallado-catalysé de type Suzuki dans les conditions standards, test qui à son tour, s'est montré non régiosélectif puisque menant à un mélange complexe.

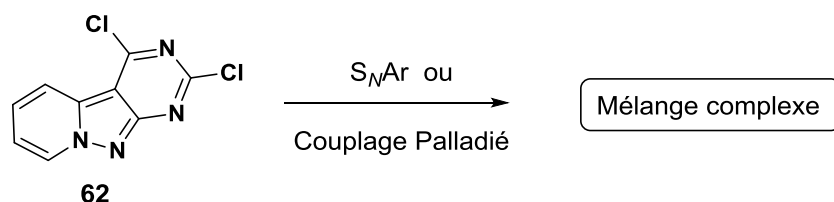


Schéma 46.

⁹⁶ M. Yamada, Y. Nakamura, T. Hasegawa, A. Itoh, S. Kuroda, I. Shimao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 2007.

⁹⁷ A. Tikad, *Université d'Orléans (France), Thèse en co-tutelle avec l'Université Mohammedia-Casablanca (Maroc)* **2008**.

Chapitre III : Nouvelle voie d'accès aux dérivés N-3 substitués de la pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

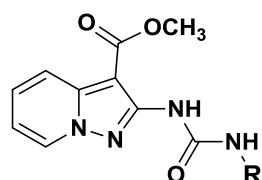
Nous avons donc conclu que la discrimination des deux atomes de chlore fixés en positions C-2 et C-4 n'est pas possible tant lors de la substitution nucléophile aromatique qu'au cours d'autres réactions telles que des couplages pallado-catalysés comme le couplage de Suzuki-Miyaura.

Parallèlement, lors de l'élaboration de ce noyau, plusieurs essais de chloration du composé dicarbonylé **61** ont été menés à l'échelle de gramme ce qui malheureusement s'est traduit par une chute considérable de rendement (73% à 11%). Ce résultat décevant est certainement dû à la mauvaise solubilité du produit de départ dans le milieu réactionnel.

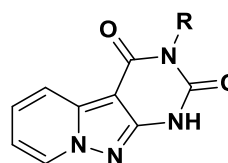
Compte tenu de l'ensemble de ces résultats négatifs, nous avons décidé de poursuivre nos travaux en adoptant d'autres stratégies de synthèse pour fonctionnaliser sélectivement en position C-2 et C-4 le noyau pyridopyrazolpyrimidine. Ces travaux feront l'objet du chapitre IV de ce manuscrit.

Conclusion :

Au travers de ce chapitre, une première méthode générale de préparation de nouvelles urées possédant un noyau hétérobicyclique à partir d'iodure d'aminopyridinium commercial a été rapporté. Ces derniers ont été utilisés par la suite pour préparer une seconde chimiothèque de composés pyrido[1',2': 1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*, 3*H*)-diones *N*-3-substitués, en quatre étapes successives.



Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine C-2-substituées



Pyrido[1',2': 1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*, 3*H*)-diones *N*-3-substituées

En outre, l'accès et l'étude de la réactivité du dérivé 2,4-dichloropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine **62** ont été rapportés. Ce dernier s'est montré non efficace vis-à-vis des réactions de couplage-pallado catalysés et de réactions de S_NAr ce qui nous a donc mené à imaginer une seconde méthodologie plus efficace que nous développerons dans le chapitre qui suit.

CHAPITRE IV :

Synthèse et réactivité de la 2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

I. Synthèse de la 2-(méthylthio)pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

I. 1. Objectif

Comme nous l'avons présenté en fin du chapitre III, la fonctionnalisation sélective des deux positions *C*-2 et *C*-4 de la 2,4-dichloropyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine **A₁** (Figure 28) étant difficilement envisageable vu la réactivité quasi similaire des deux atomes de chlores. Par conséquent, afin de contourner efficacement cette limitation, le développement d'une stratégie éprouvée constituait pour nous un challenge.

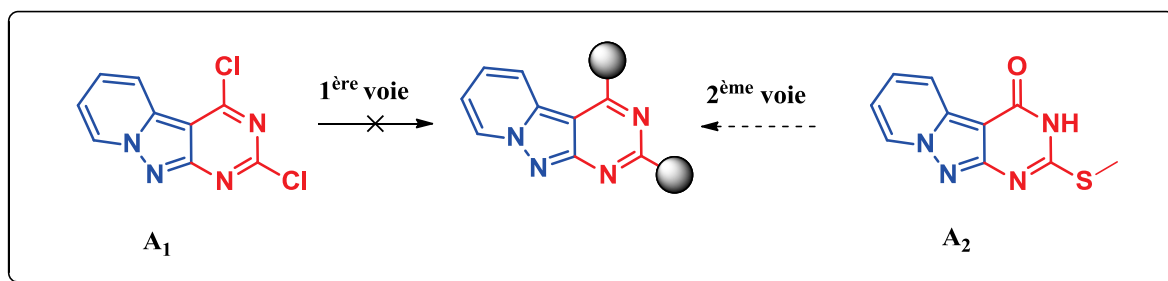


Figure 28. Vers un nouveau synthon de type **A₂**

Dans ce contexte, nous avons décidé d'adopter une méthode alternative, il s'agit ici de définir l'ordre de réactivité *via* l'introduction de deux groupements fonctionnels différents en amont de la synthèse et ainsi réaliser la fonctionnalisation du noyau **A₂** d'une façon chimiosélective.

Pour ce faire, nous allons, dans un premier temps, détailler les travaux accomplis pour construire le nouvel hétérocycle **A₂** (Figure 28). Dans un second temps, nous décrirons les différentes méthodes adoptées afin de générer des chimiothèques originales de pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines diversement fonctionnalisées.

Comme illustré sur la figure 28, le synthon **A₂** possède deux sites potentiellement fonctionnalisables. D'où notre volonté d'étudier la réactivité des deux positions *C*-2 et *C*-4 vis-à-vis des diverses réactions et, en particulier, les substitutions nucléophiles aromatiques et les couplages pallado-catalysés.

I. 2. Approche rétrosynthétique :

Pour accéder au dérivé clé **A₂**, nous avons imaginé une séquence proche de celle déjà rapportée dans le chapitre III. En effet, il était pour nous possible d'accéder à la cible **A₂** selon la voie séquentielle présentée dans la figure 29 par méthylation du thiouracile **B** lui-même obtenu par cyclisation de la thiourée **C**. Cette dernière est préparée au départ de l'amino-ester **D** par condensation sur un isothiocyanate adéquat, produit **D** qui est généré par déprotection du précurseur **E** dont nous avons déjà détaillé la synthèse (*cf.* chapitre III).

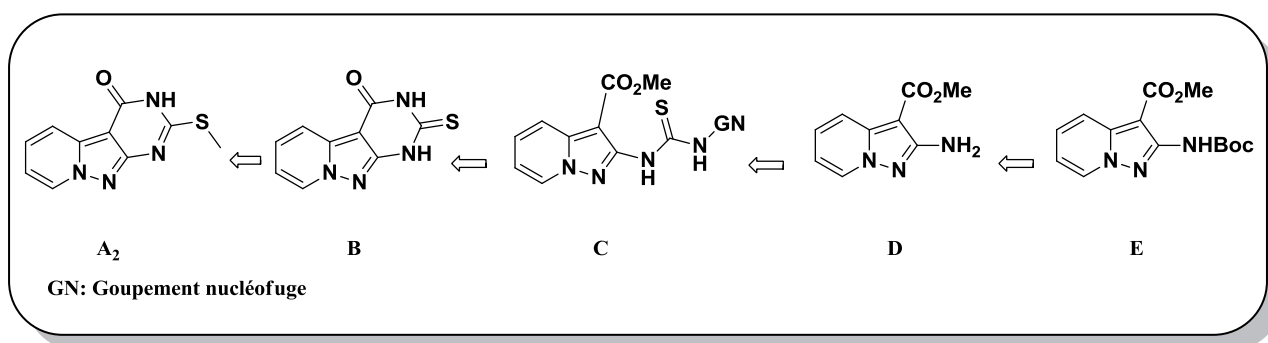


Figure 29. Rétrosynthèse imaginée

I. 3. Synthèse du 2-aminopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate de méthyle **63** :

Avant d'entreprendre l'étude de réactivité de l'amine **D**, nous avons synthétisé cette amine *via* une déprotection de l'aminoester **63** par traitement avec de l'acide trifluoroacétique. Lors de nos premiers essais de déprotection, nous avons constaté qu'un seul équivalent de TFA n'aboutit pas à une conversion complète. En revanche, le traitement avec un excès d'acide à température ambiante conduit, cette fois-ci, à l'amine correspondante avec un rendement quantitatif (Schéma 47).

Afin de libérer l'amine qui est obtenue sous forme de sel, le milieu réactionnel est, après évaporation du solvant, traité par une solution saturée de K₂CO₃, puis extrait à l'acétate d'éthyle. La purification sur colonne est ensuite facilement réalisée. Il est important de souligner que l'amine résultante se montre stable. A noter, de surcroît, que lors des essais menés sur des quantités à l'échelle du gramme seule une recristallisation dans l'éther diéthylique est nécessaire.

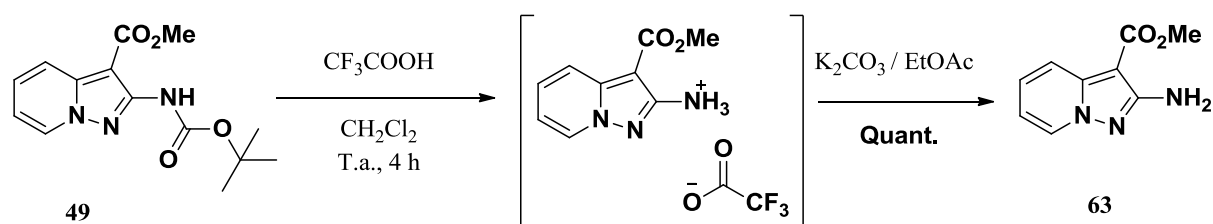


Schéma 47.

Une fois le composé **63** préparé, nous avons alors pu nous intéresser à la réactivité de celui-ci face à divers type d'isothiocyanates.

I. 4. Réactivité du 2-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate de méthyle **63** vis-à-vis de divers isothiocyanates

Pour avoir une idée sur la réactivité de l'amine **63** en présence d'un isothiocyanate, notre étude a débuté par des essais de condensation sur l'isothiocyanate de phényle, selon les conditions réactionnelles décrites par Castro et *coll.*,⁹⁸ lors de leurs travaux concernant la préparation de dérivés de type **L81** potentiels inhibiteurs de la PDE7 (Schéma 48). La séquence utilisée met en jeu la cyclocondensation de l'amine **L80** sur plusieurs isothiocyanates au sein du toluène, ce qui permet d'accéder directement aux formes cyclisées **L81**.

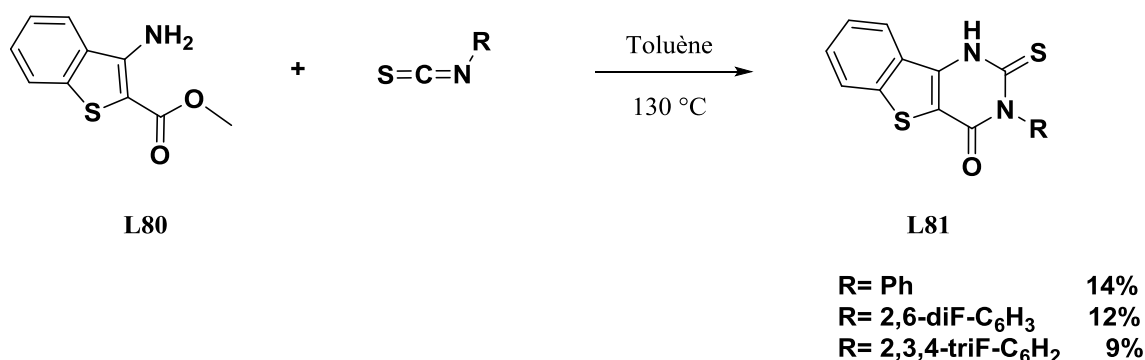


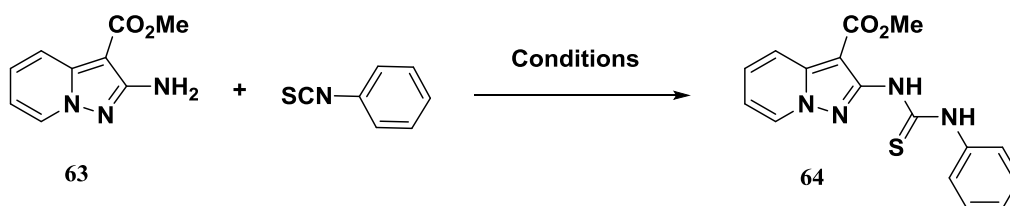
Schéma 48.

⁹⁸ A. Castro, M. J. Jerez, C. Gil, F. Calderon, T. Domenech, A. Nueda, A. Martinez, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1349.

Les essais sélectionnés pour réaliser la condensation de l'amine **63** sur l'isothiocyanate de phényle sont regroupés dans le tableau 14. Dans notre cas, c'est la thiourée correspondante **64** qui est isolée.

En effet, en mettant en jeu un équivalent d'isothiocyanate de phényle au reflux du toluène pendant 48 heures, **64** est obtenu avec un rendement de 55%, le reste étant de la matière première résiduelle (Tableau 14, entrée 1). Pour réduire le temps de réaction, nous avons eu recours aux irradiations micro-ondes ⁹⁹ ce qui, malheureusement, s'est soldé par la récupération de la totalité de la matière première (Tableau 14, entrée 2). L'utilisation de l'acétonitrile ¹⁰⁰ en lieu et place du toluène conduit au produit **64** certes en un temps réduit mais avec un rendement qui n'est pas amélioré. A noter que, même en laissant la manipulation durer plus longtemps, le produit de départ n'est jamais totalement consommé.

Tableau 14. Essais de condensation de la Ph-NCS sur l'amine **63**



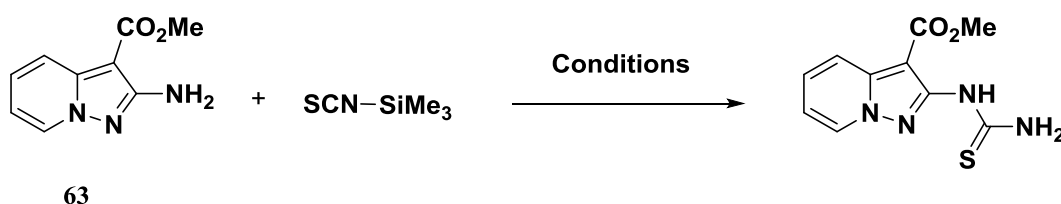
Entrée	Conditions	Rdt 63 / 64 (%)
1	1.0 éq. (Ph-NCS), toluène, 110 °C, 48 h	30 / 55
2	1.0 éq. (Ph-NCS), toluène, 140 °C, 2 h, M.O.	100 / 0
3	1.0 éq. (Ph-NCS), CH ₃ CN (Δ), 16 h	22 / 54

Ces quelques essais présentés restent insuffisants pour pouvoir conclure sur la réactivité de l'amine **63** vis-à-vis d'autres isothiocyanates notamment ceux portant un groupement nucléofuge. Sachant que différents isothiocyanates répondent à ce critère, nous avons opté, en premier lieu, pour l'isothiocyanate de triméthylsilyle comme réactif de choix. Les résultats obtenus lors de cette investigation sont regroupés dans le tableau 15.

⁹⁹ a) Z. Li, H. Huang, H. Sun, H. Jiang, H. Liu, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 484; b) M. Redondo, J. G. Zarruk, P. Ceballos, D. I. Pérez, C. Pérez, A. Perez-Castillo, M. A. Moro, J. Brea, C. Val, M. I. Cadavid, M. I. Loza, N. E. Campillo, A. Martínez, C. Gil, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 175.

¹⁰⁰ J. Nilsson, R. Gidloef, E. O. Nielsen, T. Liljefors, M. Nielsen, O. Sterner, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 111.

Tableau 15. Réactivité de l'amine **63** vis-à-vis du TMS-NCS



Entrée	Conditions	Résultat
1	1.0 éq. (TMS-NCS), toluène, 110 °C, tube scellé, 3 jrs	MP+trace
2	1.0 éq. (TMS-NCS), toluène/Et ₃ N (1/1), 110 °C, 12h	MP
3	1.0 éq. (TMS-NCS), EtOH, reflux, 3 jrs	Mélange complexe
4	2.0 éq. (TMS-NCS), EtOH, 100 °C, 1 h, M.O.	MP
5	2.0 éq. (TMS-NCS), EtOH, 80 °C, 16 h	MP
6	2.0 éq. (TMS-NCS), CHCl ₃ , 80 °C, nuit	MP
7	1.0 éq. Pyridine/ 120 °C, tube scellé, nuit	MP

MP : Matière première.

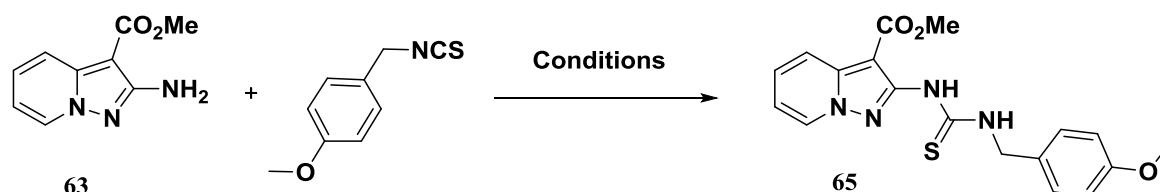
Plusieurs expériences ont alors été menées sur le composé **63** dans divers solvants, avec un ou deux équivalents de TMS-NCS, sous irradiations micro-ondes ou en chauffage classique. Cependant la majorité des essais furent des échecs, où toute la matière première étant récupérée intacte en fin de réaction, à l'exception de l'essai présenté à l'entrée 3, à l'instar des travaux de Guda et *coll.*¹⁰¹ La réaction est effectuée dans l'éthanol pendant 3 jours. Après analyse du produit brut réactionnel, 40% de conversion a été notée, le reste étant essentiellement de la matière première.

D'autre part, nous avons eu recours à l'isothiocyanate de 4-méthoxybenzyle pour former une nouvelle thiourée **65**. Cependant, le composé **65** est également isolé avec un très mauvais rendement pour des temps de réactions relativement longs, ce qui renforce nos précédentes observations sur la mauvaise réactivité de l'amine **63** vis-à-vis des isothiocyanates (Tableau 16).

Ce résultat décevant nous a incités à poursuivre nos études en adoptant une stratégie alternative pour former la thiourée souhaitée.

¹⁰¹ D. R. Guda, T. Wang, H. M. Cho, M. E. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5238.

Tableau 16. Réactivité de l'amine **63** vis-à-vis de la PMB-NCS



Entrée	Conditions	Rdt 63 / 65 (%)
1	1.0 éq. (PMB-NCS), toluène, M.O., 1 h, 160 °C	90 / traces
2	1.0 éq. (PMB-NCS), toluène (Δ), 4 jrs	82 / 10
3	1.0 éq. (PMB-NCS), 1.0 éq. (Et_3N), toluène (Δ), 4 jrs	84 / 7

I. 5. Approche *via* le thiophosgène

A ce stade de nos recherches, nous nous sommes appuyés sur les travaux réalisés dans notre laboratoire pour préparer l'isothiocyanate au départ d'une amine en faisant intervenir le thiophosgène et une base dans le milieu.¹⁰²

Nous avons donc opéré en présence de (1.2 éq.) de thiophosgène en milieu biphasique (chloroforme/eau), ce qui a permis de former le chlorure de thiocarbamoyle correspondant qui a tendance à se transformer directement en isothiocyanate par perte d'une molécule d'acide chlorhydrique piégée par le bicarbonate de sodium présent dans le milieu (Schéma 49).^{103,104}

L'isothiocyanate non purifié est engagé directement en présence d'un équivalent de *p*-méthoxybenzylamine au reflux de 1,4-dioxane pendant 24 heures pour isoler la thiourée **65** souhaitée avec 98% de rendement.

¹⁰² R. Boulahjar, Université d'Orléans (France), Thèse en co-tutelle avec l'Université Mohammedia-Casablanca (Maroc) **2011**.

¹⁰³ M. Palko, F. Evanics, G. Bernath, F. Fulop, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 779.

¹⁰⁴ N. Sun, B. Li, J. Shao, W. Mo, B. Hu, Z. Shen, X. Hu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 61.

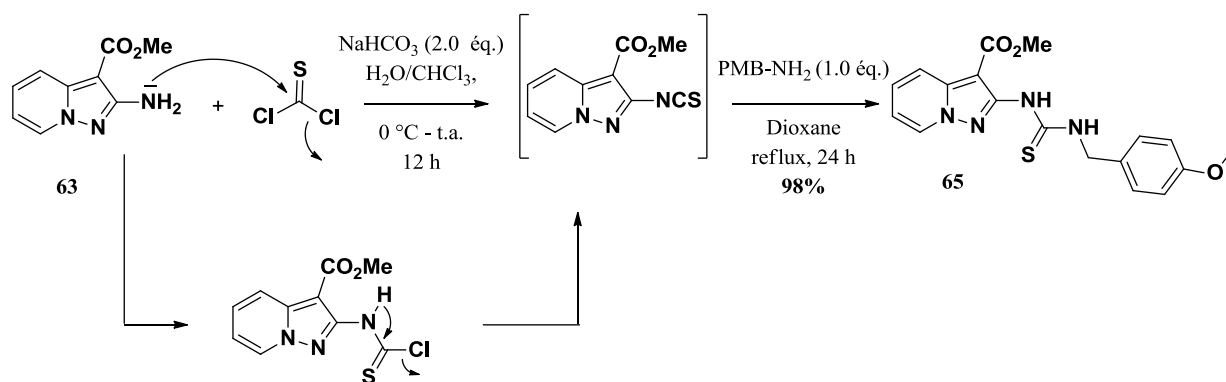


Schéma 49.

La cyclisation du composé **65** en milieu basique conduit aisément à la forme cyclisée **66** avec un bon rendement (schéma 50). Là encore, il ne reste qu'à réaliser la déprotection du groupement PMB pour accéder au tricycle cible (*cf.* Chapitre III).

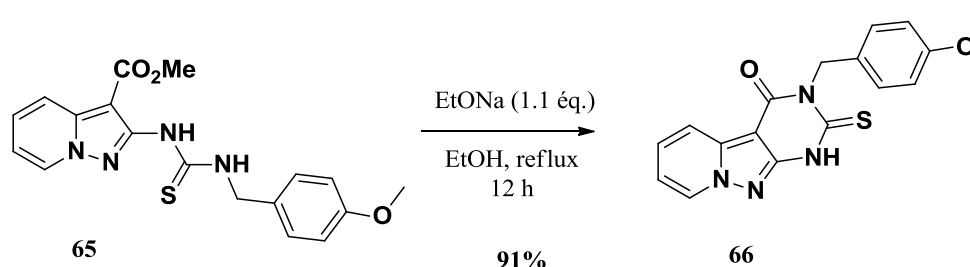


Schéma 50.

I. 6. Approche *via* l'isothiocyanate de benzoyle:

Face aux résultats mitigés, concernant la réactivité de l'amine **63**, nous avons réalisé en parallèle un dernier essai où l'isothiocyanate de benzoyle¹⁰⁵ est aisément condensé à température ambiante dans le chloroforme sur l'amine **63** générant la benzoylthiourée **67** correspondante avec un bon rendement de 76% (Schéma 51).

¹⁰⁵ A. Santagati, J. Longmore, S. Guccione, T. Langer, E. Tonnel, M. Modica, M. Santagati, L. M. Scolaro, F. Russo, *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 973.

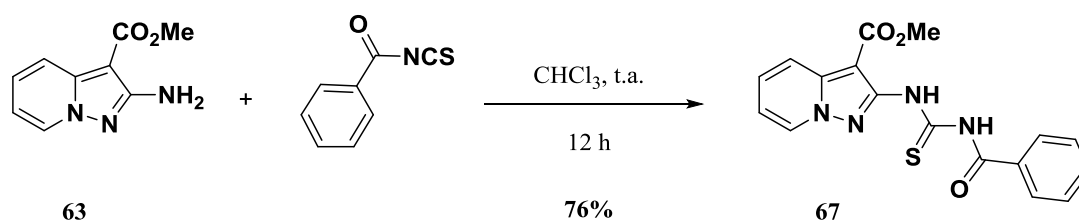


Schéma 51.

Bien que l'approche *via* le thiophogène nous ait permis d'obtenir facilement le dérivé tricyclique **66** au départ du composé **65**, nous avons opté pour le processus mettant en jeu l'isothiocyanate de benzoyle et ce, afin de compléter la méthodologie de synthèse convergente et accéder au synthon tricyclique recherché. Par cette voie, nous pouvons économiser le nombre d'étapes en réalisant le clivage du groupement benzoyle lors de la cyclisation en milieu basique de la thiourée **67**.

I. 7. Synthèse de la 2-thioxo-2,3-dihydropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(1H)-one

Il reste maintenant à compléter la méthodologie de synthèse définie auparavant au départ de la thiourée **67**, cette procédure est sélectionnée vu qu'elle permet l'accès direct à la 2-thioxo-2,3-dihydropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(1H)-one **68** voulue. La thiourée **67** mise au reflux de l'éthanol en présence d'éthanolate de sodium pendant 12 heures, conduit à la thioxopyrimidinone **68** avec un excellent rendement de 97% (Schéma 52).

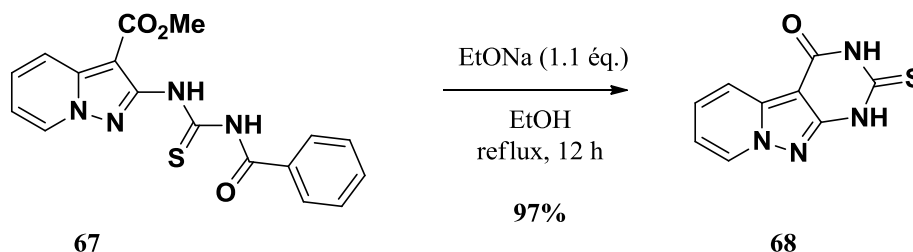


Schéma 52.

II. Synthèse et réactivité de la 2-(méthylthio)pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

II. 1. Formation du thioéther 69 :

La thioxopyrimidinone **68** est ensuite soumise aux conditions de méthylation classiques à savoir le traitement avec (1.0 éq.) d'iodométhane en milieu basique (1.0 éq. de soude) dans de l'éthanol, ce qui permet d'accéder au dérivé S-méthylé **69** avec 79% de rendement après 2 heures d'agitation à température ambiante (Schéma 53).

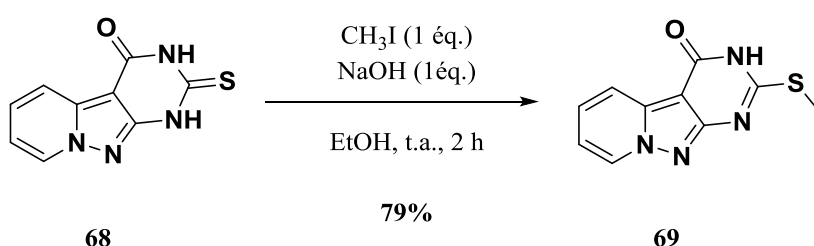


Schéma 53.

En résumé, le rendement global de notre stratégie de synthèse de la 2-(méthylthio)pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one **69** est de l'ordre de 32% en 7 étapes à partir de l'iodure d'aminopyridinium **1** commercial (Schéma 54).

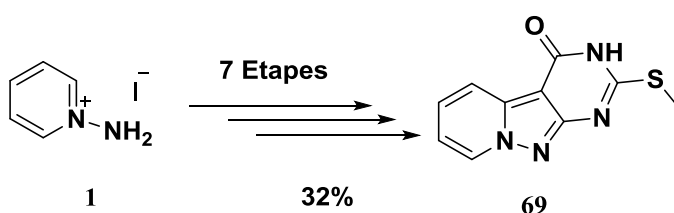


Schéma 54.

II. 2. Réactivité de la position C-2 des deux composés 68 et 69:

Disposant des deux précurseurs clés **68** et **69**, nous nous sommes intéressés, dans un premier temps, à la modulation de la position C-2 : soit par arylation directe du thiouracile **68**, soit par déplacement du groupement S-méthyle du thioéther **69** et ce, *via* un couplage pallado-catalysé de type Liebeskind-Srogl.

II. 2. A. Intérêt du couplage de Liebeskind-Srogl :

Récemment, les composés organosoufrés se sont révélés être une bonne alternative à leurs analogues halogénés pour développer de nouveaux procédés permettant la construction d'une liaison carbone-carbone dans les réactions de couplages croisés traditionnels.¹⁰⁶

En 2000, Liebeskind et *Coll.* ont décrit un couplage sans précédent mettant en jeu des thioesters **L82** et des acides boroniques en présence d'un cofacteur au cuivre permettant l'accès aux cétones correspondantes **L83**. Il s'agit d'un couplage de Suzuki modifié mené avec 1.0 mol % de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 3.0 mol % de TFP (tri(2-furyl)phosphine) et (1.6 éq.) d'une source de cuivre en l'occurrence le CuTC [2-thiophénecarboxylate de cuivre (I)], co-facteur indispensable pour mener à bien cette réaction (Schéma 55).¹⁰⁷

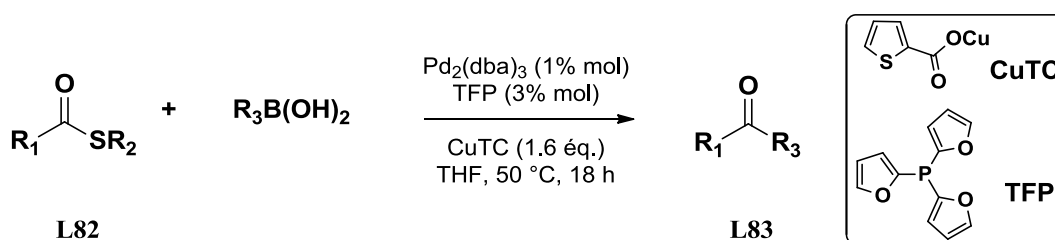


Schéma 55.

Dans la continuité, le même groupe a étendu la même réaction sur des thioalcynes **L84** en présence cette fois de 3-méthylsalicylate de cuivre (I) (CuMeSal) (Schéma 56) comme co-facteur et de 5% mol de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ comme catalyseur (Schéma 56).¹⁰⁸

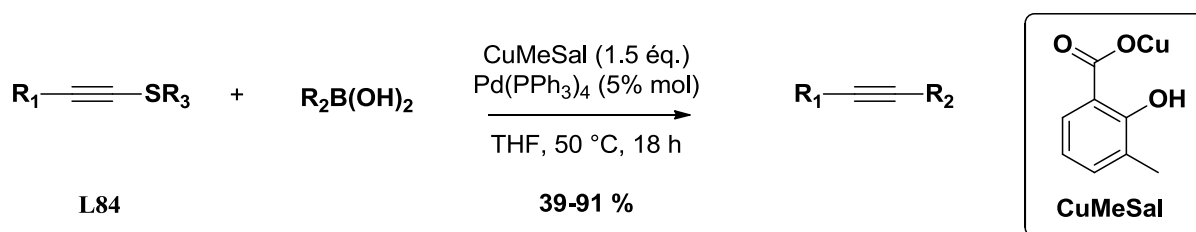


Schéma 56.

¹⁰⁶ a) S. G. Modha, V. P. Mehta, d. E. E. V. Van, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5042; b) S. R. Dubbaka, P. Vogel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7674.

¹⁰⁷ L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11260.

¹⁰⁸ C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2001**, 3, 91.

Notre groupe ^{109, 110} d'une part, et Liebeskind et *coll.* ¹¹¹ d'autre part, ont montré la validité de ces conditions réactionnelles au départ de thioéthers hétéroaromatiques avec différents partenaires de couplages en l'occurrence des esters boroniques, des trifluoroborates ou encore des entités organostannylées.

Dans ce contexte, d'autres travaux relatant des couplages sur des pseudothiourés **L85** ¹¹² et des benzylthiocyanates **L86** ¹¹³ ont vu le jour (Schémas 57 et 58).

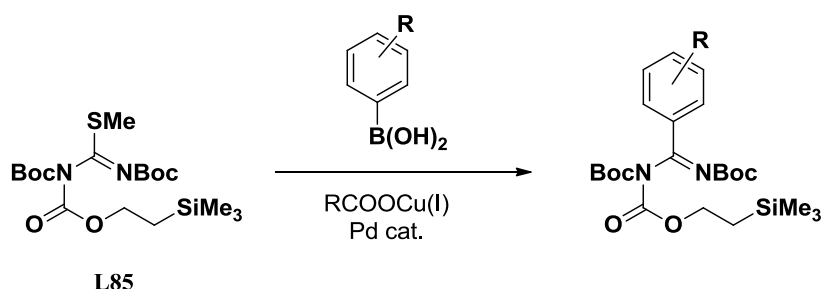


Schéma 57.

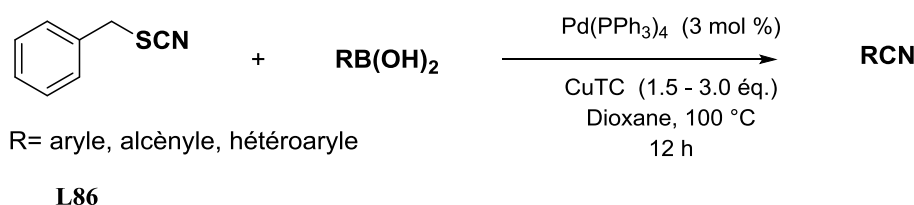


Schéma 58.

Outre le couplage de type Stille modifié ^{110a} (Schéma 59) d'autres équipes ont réalisé la séquence de couplage de Liebeskind sur des 2(1H)-pyrazinones en utilisant un alcyne vrai (Schéma 60). ¹¹⁴

¹⁰⁹ N. Leconte, A. Keromnes-Wuillaume, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Synlett* **2007**, 204.

¹¹⁰ a) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2003**, 5, 803; b) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Synlett* **2002**, 2002, 447.

¹¹¹ a) L. S. Liebeskind, J. Srogl, *Org. Lett.* **2002**, 4, 979; b) M. Egi, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2003**, 5, 801.

¹¹² C. L. Kusturin, L. S. Liebeskind, W. L. Neumann, *Org. Lett.* **2002**, 4, 983.

¹¹³ Z. Zhang, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4331.

¹¹⁴ V. P. Mehta, A. Sharma, E. Van der Eycken, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1147.

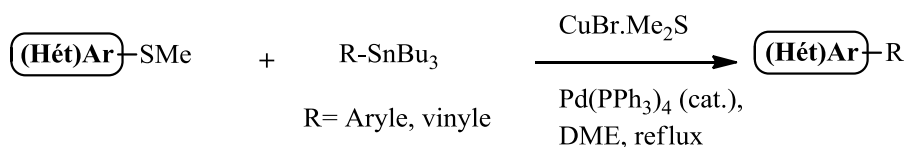


Schéma 59.

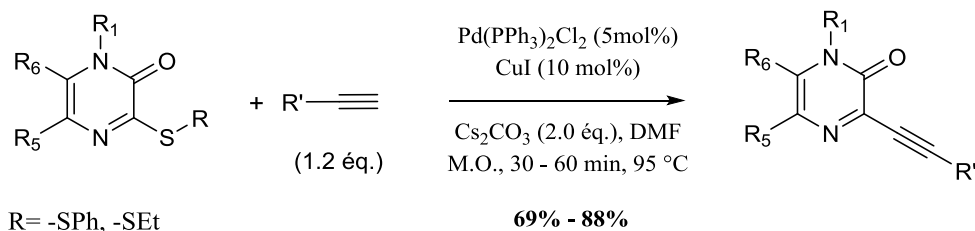


Schéma 60.

En parallèle, Liebeskind et Srogl sont parvenus à réaliser une fonctionnalisation contrôlée au départ d'une pyrimidinone **L87** possédant deux groupements partant Br/S-Me. L'introduction de groupement aryle dépend bien des conditions réactionnelles notamment de la présence ou de l'absence de base et du cofacteur de cuivre (I) (Schéma 61).¹¹⁵

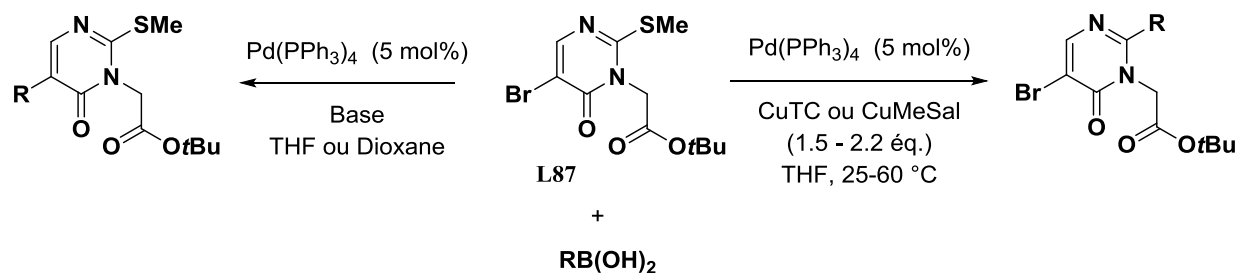
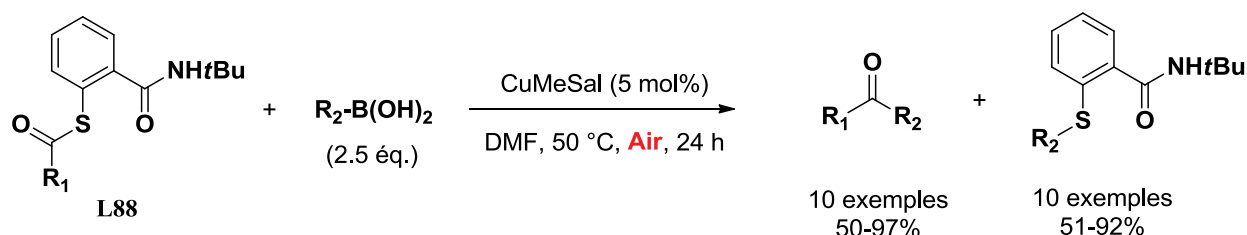


Schéma 61.

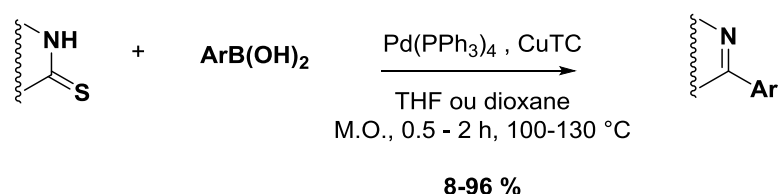
En 2007, les mêmes auteurs ont également développé une nouvelle méthodologie originale de couplage du thioester **L88** avec des acides boroniques sans palladium et sous une atmosphère aérobie en utilisant le cuivre en quantité catalytique (Schéma 62).¹¹⁶

¹¹⁵ C. Kusturin, L. S. Liebeskind, H. Rahman, K. Sample, B. Schweitzer, J. Srogl, W. L. Neumann, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4349.

¹¹⁶ J. M. Villalobos, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15734.



Enfin la possibilité de réaliser des couplages de Liebeskind-Srogl sous irradiations micro-ondes au départ d'un thiouracile, ou d'une thioamide a été rapportée par l'équipe de Kappe (Schéma 63).^{117, 118} Conjointement, notre équipe a également étendu cette méthodologie sur différents squelettes hétérocycliques.^{119, 120}



II. 2. B. Tentatives de couplage de Liebeskind-Srogl :

Décidé d'entamer nos études de réactivité sur le dérivé clé thioéther **69**, nous étions tout de même intrigués par le comportement de la thiourée **68** vis-à-vis du couplage de Liebeskind Srogl. En s'inspirant donc des travaux mis au point par notre groupe,^{119, 120} nous avons soumis, dans un premier essai, le composé **68** à l'action de l'acide *p*-méthoxyphénylboronique, dans les conditions classiques de Liebeskind-Srogl, en présence d'une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄ et de (3.0 équ.) de CuTC dans le THF sous irradiation micro-ondes (Tableau 17, entrée 1). Cette séquence s'est toutefois soldée par un échec puisque seule la matière première est récupérée.

¹¹⁷ a) A. Lengar, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2004**, 6, 771; b) H. Prokopcova, L. Pisani, C. O. Kappe, *Synlett* **2007**, 43.

¹¹⁸ a) H. Prokopcová, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4440; b) H. Prokopcova, C. O. Kappe, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 448.

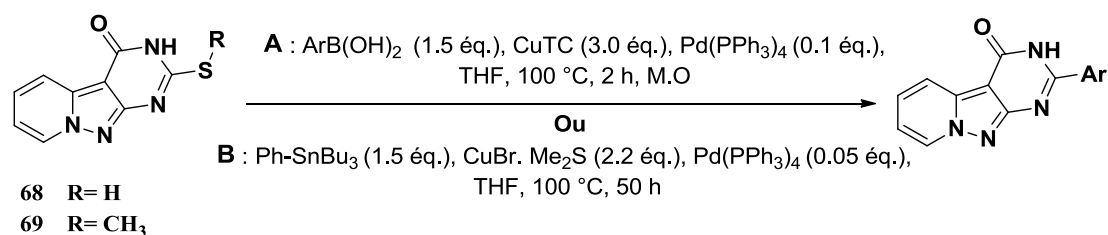
¹¹⁹ Q. Sun, F. Suzenet, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3473.

¹²⁰ S. Silva, B. Sylla, F. Suzenet, A. Tatibouet, A. P. Rauter, P. Rollin, *Org. Lett.* **2008**, 10, 853.

Ce premier résultat nous indique que les conditions classiques de Liebeskind-Srogl ne sont pas valables dans le cas de thiourée (-NH-C(S)-NH-C(O)-) présent dans le dérivé **68**. Considérant ainsi la probable interaction entre le groupement carboxylate de CuTC et le NH libre de l'hétérocycle comme déjà prouvé par ailleurs,^{119, 121} nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation d'un autre cofacteur de cuivre à savoir le CuBr, Me₂S.

Nous avons donc voulu rétablir la réactivité en soumettant la thioxopyrimidinone **68** à un couplage de type Stille au moyen du tributylphénylstannane en présence d'un cofacteur au cuivre (I) (CuBr, Me₂S). Au terme de 50 heures de chauffage à 100 °C, seuls 11% de produit de couplage sont isolés (identifié par RMN du proton et une analyse HRMS (Tableau 17, entrée 2).

Tableau 17. Couplage de Liebeskind-Srogl au départ des deux dérivés **68** et **69**



Entrée	Conditions	Rdt(%)
1	68 , Conditions A avec 4-MeO-PhB(OH) ₂	-
2	68 , Conditions B	11 ^{NC}
3	69 , Conditions B	-
4	69 , Conditions A avec <i>p</i> -tolyl-B(OH) ₂	22 ^{NC}

- Récupération totale de produit de départ

NC : Non caractérisé (seule ¹H RMN)

Nous avons ensuite tenté les mêmes essais de couplage (conditions **A** et **B**) en partant cette fois-ci du thiouracile **68**, et l'ensemble des résultats obtenus est consigné dans le tableau 17. A noter que, l'essai mené en présence de l'acide *p*-tolylboronique s'est traduit par l'obtention du composé de couplage avec un faible rendement de 22% (Tableau 17, entrée 4), à la différence de l'essai présenté en entrée 3 où la totalité de la matière première a été récupérée.

¹²¹ J. Rousseau, V. Krisciuniene, I. Rimkeviciute, C. Rousseau, V. Amankaviciene, A. Sackus, A. Tatibouet, P. Rollin, *Monatsh. Chem.* **2009**, 140, 339.

A la vue des résultats médiocres obtenus lors de ces différentes tentatives, nos efforts se sont orientés vers l'exploration de la réactivité de la position C-4 du composé **69**, travaux qui se sont révélés être beaucoup plus concluants.

III. Etude de réactivité de la position C-4 du composé **69**

La mise au point d'une méthodologie de fonctionnalisation directe et sélective de la position C-4 de la 2-(méthylthio)pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one **69** nous a particulièrement intéressé. Ainsi, profitant de la tautomérisation du noyau tricyclique nous avons envisagé l'emploi d'une nouvelle technique d'arylation mettant en jeu un sel de phosphonium.

III. 1. Retour sur la bibliographie :

Au cours des dernières années, le développement de nouvelles méthodes de formation directe de liaison (C-C ou C-N) a retenu l'attention de beaucoup de chimistes organiciens, ces approches sont devenues d'intéressantes alternatives aux méthodes usuelles nécessitant une préfonctionnalisation et donc un nombre important d'étapes.

La réaction de C-H arylation directe compte parmi l'une de ces techniques les plus employées. Bien que directe et très utile, cette voie présente, néanmoins, un souci de contrôle de régiosélectivité venant essentiellement, dans certains cas, de la présence de plusieurs liaisons C-H.

Récemment, la découverte des réactions **d'activation de liaison C-O** des dérivés phénoliques *via* une activation par les **sels de phosphoniums** a finalement permis de pallier au problème de régiosélectivité, tout en s'affranchissant de l'étape de préfonctionnalisation. Cette approche présente l'avantage d'être plus rapide et plus économe en atomes (Figure 30).

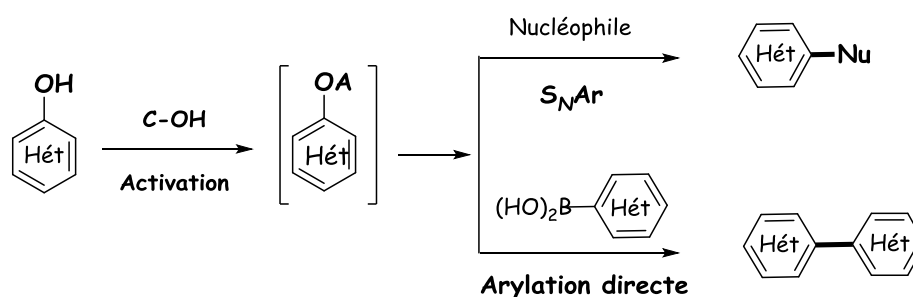


Figure 30.

III. 1. A. Principaux sels de phosphoniums existants:

Parmi les agents de couplages les plus utilisés lors de ces transformations figurent les sels de phosphonium. Ces derniers sont très utilisés dans les réactions de formation d'amides mettant en jeu un dérivé d'acide carboxylique et une amine primaire (séquence également connue sous le nom de couplage peptidique).

Au début des années 1970, les premiers agents de couplage CloP¹²² et BroP¹²³ furent découverts par Castro et coll., mais malgré leur efficacité ces derniers entraînent de sérieux problèmes de racémisation.

C'est, en 1975, que Castro introduit le CloP-HOBt connu sous le nom de BOP.¹²⁴ Le seul problème de ce nouvel agent est qu'il engendre un sous produit toxique en l'occurrence l'hexaméthylphosphoramide (HMPA). Pour pallier à cette très sérieuse limitation, de nouveaux réactifs où le fragment diméthylamine est remplacé par une pyrrolidine ont été synthétisés comme par exemple : le PyBOP¹²⁵, le PyCLOP, et le PyBrOP¹²⁶ (Figure 31).

Depuis, l'emploi des agents halogéno-phosphoniums et plus précisément le PyBrOP, tant dans le couplage peptidique que dans le couplage directe des hétérocycles phénoliques, n'a cessé de croître. En plus des considérations environnementales mentionnées précédemment, ce dernier a l'avantage de donner un seul intermédiaire hétérocycle-phosphonium, comparé à ses analogues possédant le groupement HOBt (voir mécanisme page 109).

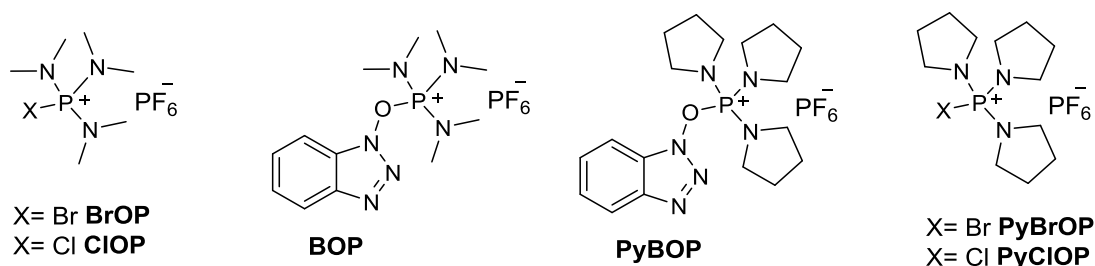


Figure 31. Structure des sels de phosphoniums les plus communs

¹²² B. Castro, J. R. Dormoy, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 4747.

¹²³ a) B. Castro and J. R. Dormoy, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 3243; b) J. Coste, M.-N. Dufour, A. Pantaloni, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 669.

¹²⁴ B. Castro, J. R. Dormoy, G. Evin, C. Selve, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 1219.

¹²⁵ J. Coste, D. Le-Nguyen, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 205.

¹²⁶ a) E. Frérot, J. Coste, A. Pantaloni, M.-N. Dufour, P. Jouin, *Tetrahedron* **1991**, 47, 259; b) J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2437; c) S. Delarue, C. Sergheraert, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5487.

III. 1. B. Application à la formation directe de liaison C-C et C-N par l'intermédiaire d'un sel de phosphonium

- **Amination directe :**

La première étude faisant intervenir cette méthodologie d'activation *in situ* de liaison C-O par un sel de phosphonium a été rapportée en 2005 par l'équipe de Kang. Elle a en effet développé une méthode très pratique, douée d'une grande simplicité opérationnelle, il s'agit de la transformation en une étape de la 2-hydroxypyrimidine **L89** en dérivés pyrimidiniques diversement substitués **L90**. Pour ce faire, la 2-hydroxypyrimidine subit en présence de Et₃N au sein de 1,4-dioxane une activation *in situ* au PyBrOP, et l'intermédiaire activé fourni peut être substitué par divers nucléophiles (Schéma 64).¹²⁷

Cette méthodologie présente une compatibilité avec divers nucléophiles dont les motifs aryliques, les amines, les amides, les sulfonamides, ainsi que les thiols et les alcools.

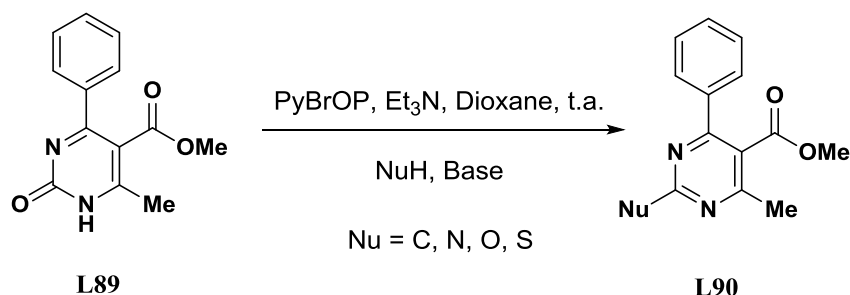


Schéma 64.

Des travaux de Wan et *coll.* ressort des études similaires de formation directe de liaison C-N au moyen de BOP comme agent activateur. La première méthodologie concerne la transformation du nucléoside de type inosine **L91**, substrat avec des fonctions hydroxyles sensibles qui dans les processus usuels fait intervenir une protection préalable puis une déprotection en fin de processus. La réaction de cette entité avec le BOP, le *N,N*-diisopropyléthylamine et l'amine à greffer dans un mélange DMF/EtOH procure directement une série de dérivés de *N*⁶-adénosine **L92a** et *N*⁶-2'-déoxyadénosine **L92b** avec de bons voire d'excellents rendements (Schéma 65).¹²⁸ Le PyBrOP a également montré son efficacité vis-à-vis de ces transformations sous irradiation micro-ondes et les dérivés d'adénosines *N*⁶-substitués ont été préparés avec un large panel d'amines.¹²⁹

¹²⁷ F.-A. Kang, J. Kodah, Q. Guan, X. Li, W. V. Murray, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1957.

¹²⁸ Z.-K. Wan, E. Binnun, D. P. Wilson, J. Lee, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5877.

¹²⁹ T. D. Ashton, P. J. Scammells, *Aust. J. Chem.* **2008**, 61, 49.

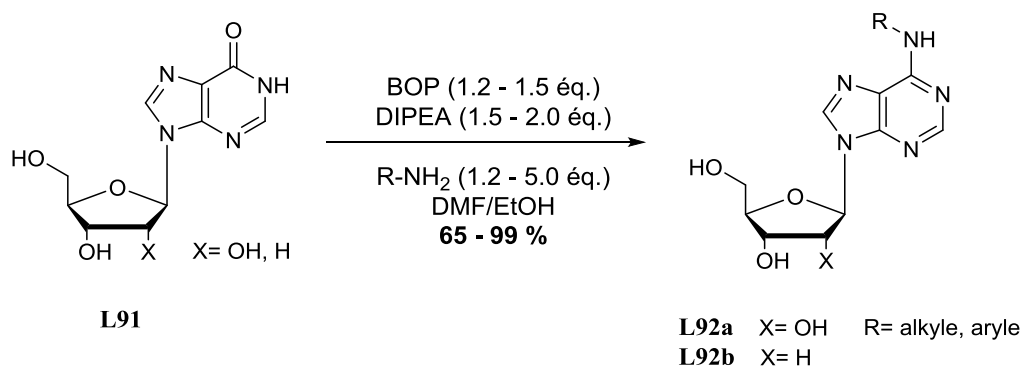


Schéma 65.

Dans une autre étude, l'équipe de Wan a développé d'autres conditions opératoires d'amination directe et les a étendues sur divers hétérocycles comportant des fonctions amide et urée **L93** (Schéma 66)¹³⁰ permettant un accès unique et facile à de nombreux hétérocycles **L94** biologiquement importants. Dans la même optique, une étude plus détaillée a été publiée concernant toutes les considérations mécanistiques liées à ces transformations.¹³¹

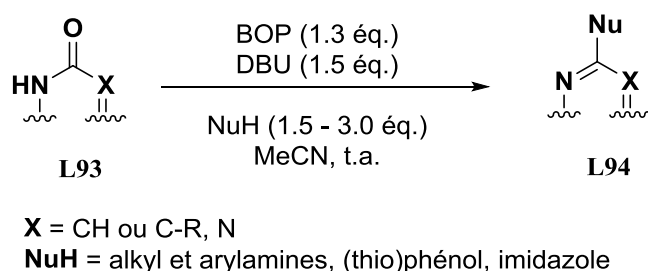


Schéma 66.

D'autre part, Levins et *al.*¹³² ont rapporté une procédure pour la préparation de dérivés de 2-amino-1,2,4-oxadiazoles *N,N*-disubstitués **L96** via une réaction de S_NAr directe par le biais d'une activation au BOP en présence de DIPEA dans le DMF à température ambiante (Schéma 67). Cette dernière approche est considérée comme une intéressante alternative aux différentes méthodes existantes pour accéder à de telles charpentes.

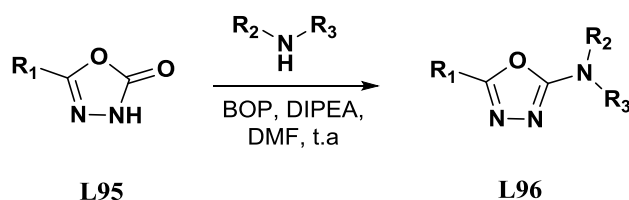


Schéma 67.

¹³⁰ Z.-K. Wan, E. Binnun, D. P. Wilson, J. Lee, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5877.

¹³¹ Z.-K. Wan, S. Wacharasindhu, C. G. Levins, M. Lin, K. Tabei, T. S. Mansour, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10194.

¹³² C. G. Levins, Z.-K. Wan, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1755.

Face au succès initial du BOP, un grand nombre de travaux a été réalisé en se basant sur la bonne réactivité de celui-ci avec des dérivés nucléosidiques, notamment en exploitant l'intermédiaire (structure **B**, Figure 32) possédant le groupement HOBt formé lorsqu'aucune espèce nucléophile n'est présente dans le milieu réactionnel. Bae et coll.¹³³ ont montré la synthèse, l'utilité ainsi que la stabilité de ces intermédiaires à maintes reprises.

Afin de bien comprendre le déroulement de ces transformations, le mécanisme proposé pour une réaction d'amination assistée par un sel de phosphonium, notamment le BOP, est représenté dans la figure 32.

En effet, celui-ci montre que le substrat phénolique est converti en un sel de phosphonium (structure **A** ou/et **B**). Selon la **voie 1**, **A** réagit en présence du nucléophile, et le déplacement de HMPA permettant de générer le produit de substitution nucléophile correspondant (Figure 32). Alternativement, le groupement HOBt libéré lors de cette première transformation peut concurrencer le nucléophile engagé (quand celui-ci est moins réactifs) et former l'intermédiaire **B** (pouvant également être généré selon la **voie 2**), ce dernier réagit avec le nucléophile présent dans le milieu et génère à son tour le composé **C**.

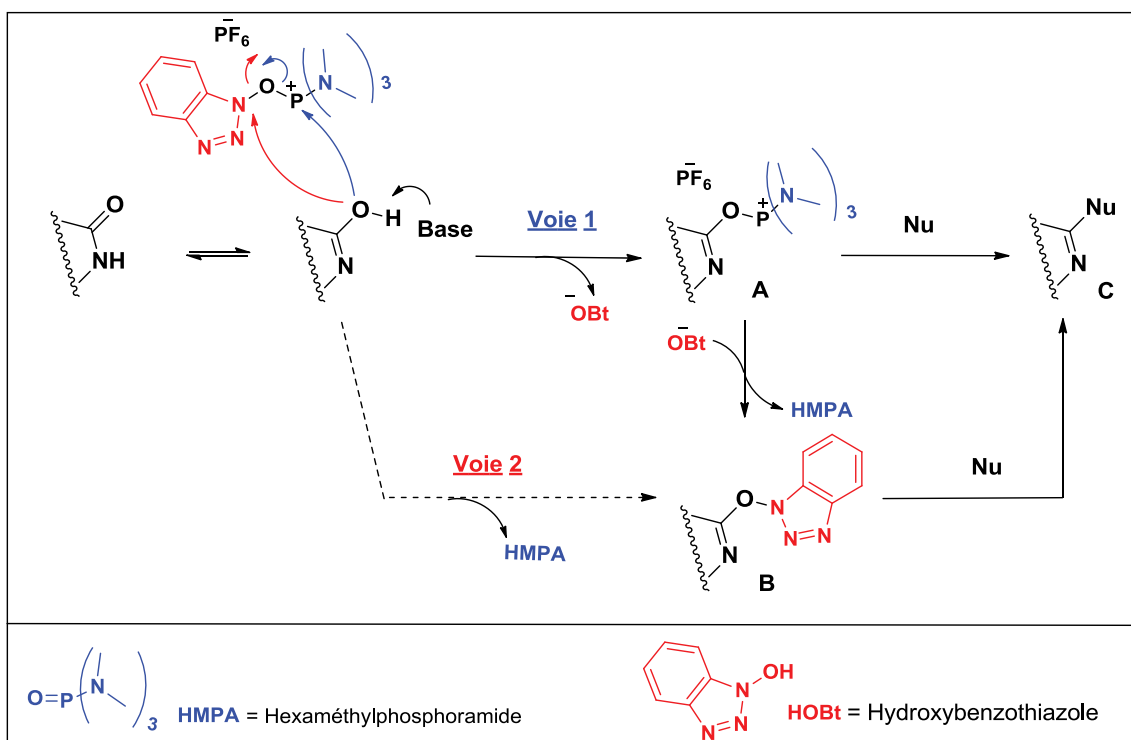


Figure 32.

¹³³ a) S. Bae, M. K. Lakshman, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1311; b) S. Bae, M. K. Lakshman, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3707; c) S. Bae, M. K. Lakshman, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2203.

• Arylation directe avec un acide boronique comme partenaire de couplage

Le premier exemple d'arylation directe pallado-catalysée, *via* une activation de liaison C-O assistée par un sel de phosphonium, est celui proposé par l'équipe Kang.¹³⁴ D'après cette étude, un large screening des conditions opératoires (source de palladium, base et agent activateur) a été réalisé sur un panel d'hétérocycles tautomérisables principalement les quinazolines **L97**.

Ainsi, la première étape d'activation consiste à faire réagir le substrat **L97** avec (1.2 éq.) de PyBrOP et (3.0 éq.) de triéthylamine dans le 1,4-dioxane. Après 2 heures de réaction, l'intermédiaire formé est tout de suite engagé dans une réaction de type Suzuki-Miyaura pour générer les dérivés **L98**. Les conditions optimales retenues font appel à (2.0 éq.) d'acide boronique, (5.0 éq.) de carbonate de sodium dans un minimum d'eau le tout porté à 100 °C (Schéma 68).

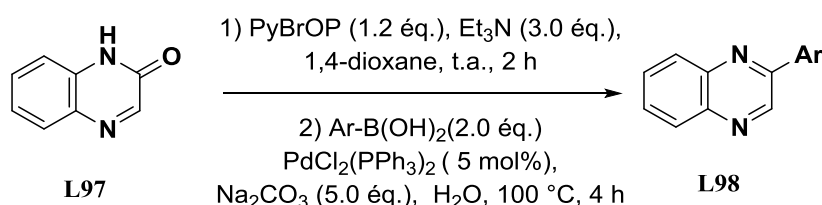


Schéma 68.

En 2010, Mehta *et al.*¹³⁵ décrivent l'obtention de dérivés de la 2-(1H)-pyrazinones diversements substituées en appliquant une même procédure d'arylation pallado-catalysée en présence de PyBrOP en tant qu'agent activateur de liaison C-O sous irradiations micro-ondes. Une optimisation des conditions opératoires a été menée au départ de la 5-chloro-3-méthoxy-6-méthylpyrazin-2(1H)-one **L99** afin d'orienter le plus possible la réaction vers une mono-arylation en position C-2 **L100**, à noter que dans tous les essais sont présentes des traces de produit secondaire mono arylé en C-5 **L101** ou bien disubstitué en C-2, C-5 **L102** (Schéma 69).

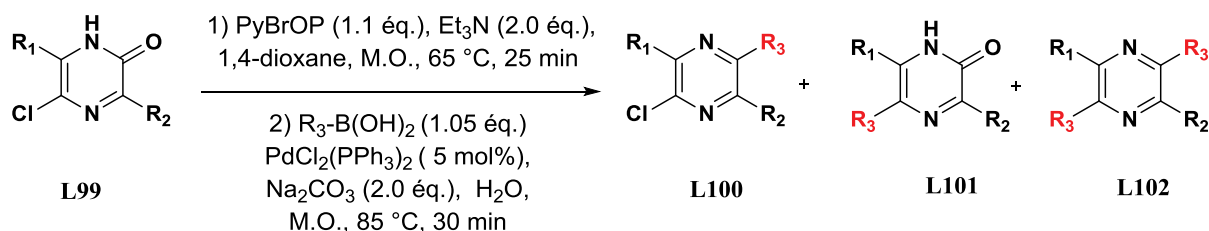


Schéma 69.

¹³⁴ F.-A. Kang, Z. Sui, W. V. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 11300.

¹³⁵ V. P. Mehta, S. G. Modha, E. V. Van der Eycken, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 976.

Parallèlement, Shui-Ming Li et ses collaborateurs ¹³⁶ ont mis en évidence une méthode d'activation « one-pot » par l'intermédiaire d'un agent activateur de 2-hydroxy-pyridines **L103** suivie d'une séquence d'arylation catalysée au PdCl₂(dppf) en présence de plusieurs acides boroniques (Schéma 70).

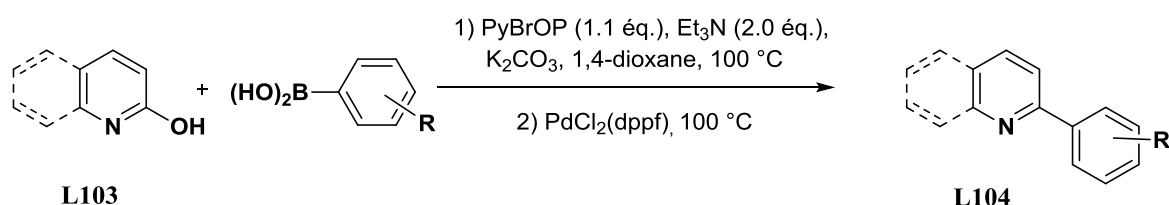


Schéma 70.

En outre, ils ont réalisé l'élaboration chimio-sélective de différentes liaisons C-C sur un même substrat, en réalisant un couplage orthogonal de type Suzuki-Miyaura catalysé au palladium puis au nickel selon une procédure « one-pot » (Schéma 71). Les tests réalisés sur les substrats phénoliques **L105** ont montré l'efficacité de cette méthodologie, les produits de couplages **L106** étant isolés avec des rendements satisfaisants.

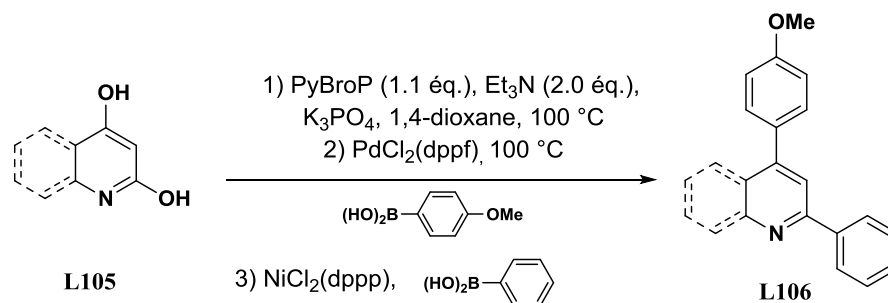


Schéma 71.

En effet, lors de ces travaux, les auteurs ont montré que le couplage de Suzuki-Miyaura, catalysé au NiCl₂(dppp) sur des composés phénoliques en présence de différents acides boroniques *via* une activation *in situ* au PyBrOP, est tout aussi efficace que celui mené en présence d'un catalyseur de palladium (II) communément utilisé dans ce type de réaction. ¹³⁷

De la même manière, la fonctionnalisation chimiosélective au départ du thiouracile **L107** en deux étapes de couplages orthogonaux pallado-catalysés a été rapportée et ce, *via* une

¹³⁶ S.-M. Li, J. Huang, G.-J. Chen, F.-S. Han, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12840.

¹³⁷ G.-J. Chen, J. Huang, L.-X. Gao, F.-S. Han, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 4038.

activation au PyBrOP de la position C-4 suivi d'un couplage de Suzuki, puis d'un couplage de Liebeskind-Srogl en position C-2 co-catalysé au cuivre (Schéma 72).¹³⁸

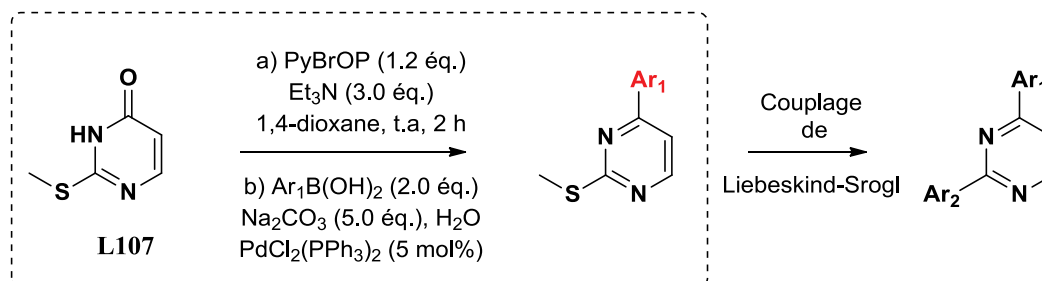


Schéma 72.

• Autres utilisations du PyBrOP : Arylation directe avec d'autres partenaires

Au cours de notre recherche bibliographique sur les différentes méthodes de fonctionnalisation des hétérocycles tautomérisables au moyen d'un sel de phosphonium, nous avons constaté qu'il est possible d'utiliser d'autres partenaires de couplages tels que des alcynes vrais ou d'entités hétéroaryliques.

Cette voie se déroule aussi en deux étapes séquentielles l'une concerne l'activation *in situ* via un sel de phosphonium dans les conditions générales déjà établies, s'ensuit l'étape d'un couplage de type Sonogashira en présence d'un alcyne vrai, d'un catalyseur au palladium et d'une source de cuivre. Pour les quelques travaux¹³⁹ réalisés, les conditions généralement adoptées sont représentées sur le schéma 73.

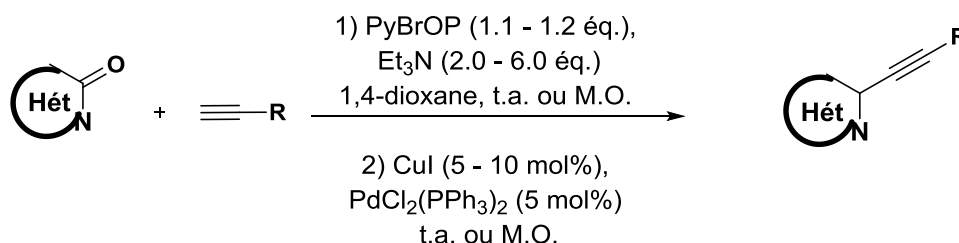


Schéma 73.

¹³⁸ M. Cernova, R. Pohl, B. Klepetarova, M. Hocek, *Synlett* **2012**, 23, 1305.

¹³⁹ a) F.-A. Kang, J. C. Lanter, C. Cai, Z. Sui, W. V. Murray, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1347; b) C. Shi, C. C. Aldrich, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2286; c) Y. Luo, J. Wu, *Tetrahedron* **2009**, 65, 6810.

La méthodologie a aussi été étendue au couplage croisé direct d'hétérocycles tautomérisables avec divers (hétéro)arènes non fonctionnalisés par l'intermédiaire d'une activation C-OH au PyBrOP suivie d'une étape de C-H activation catalysée au palladium et au cuivre. La séquence permet un accès facile à de nouvelles charpentes bi-hétérocycliques « diazine-azole » **L107** mais aussi à des unités bi-diaziniques symétriques **L108** issue d'une réaction d'homocouplage (Schéma 74).¹⁴⁰

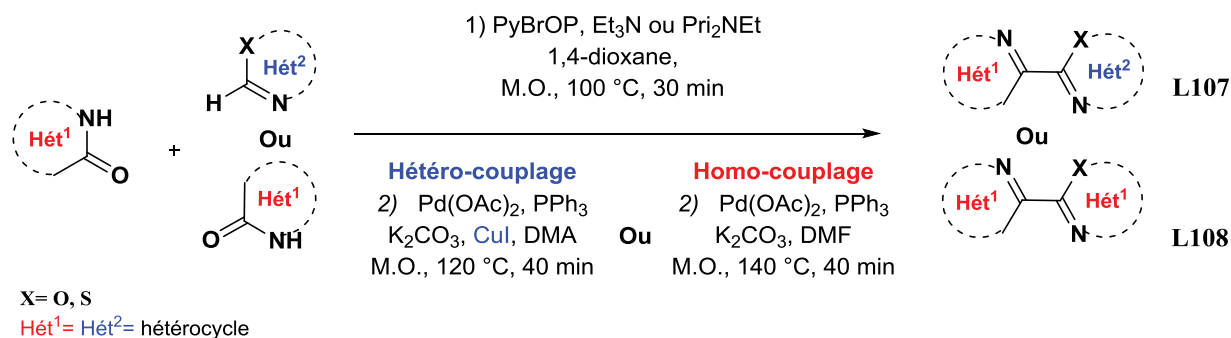


Schéma 74.

III. 2. Réactivité de la position 4 vis-à-vis des substitutions nucléophiles aromatiques

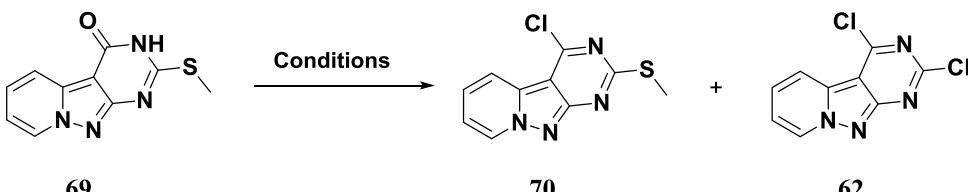
Comme nous l'avons souligné précédemment, nous nous intéresserons dans cette étude à la réaction d'amination régiosélective en position C-4. Nous avons donc tenté de réaliser une étude comparative en réalisant la séquence par deux méthodes, l'une au départ du composé chloré correspondant, et l'autre impliquant un agent activateur au départ du thioéther **69**. Ce travail devrait nous permettre de mieux cerner le domaine d'application et de mieux connaître les limites de cette seconde technique émergente.

III. 2. A. Synthèse de la 4-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine **70**

Pour atteindre les objectifs fixés, il nous faut disposer de la 4-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine **70**, composé hétérocyclique qu'il est possible d'obtenir au départ de la 2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one **69** par une simple réaction de chloration.

¹⁴⁰ A. Sharma, D. Vachhani, E. Van der Eycken, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1854.

Tableau 18. Essais de chloration de dérivé **69**



Entrée	Agent de chloration	T °C	Temps	Prop. ^a 69/70/62	Rdt(%) ^b
1	POCl ₃ /PCl ₅ (2.2 éq.)	130	2 h	0/43/57	33
2	POCl ₃	120	30 min	11/52/37	42
3	POCl ₃	80	3 h	0/100/0	73

^a Proportions déterminées par intégration RMN du brut réactionnel; ^b Rendement en **70** isolé.

Nous avons réalisé un premier essai dans les conditions de chloration précédemment développées (*cf.* Chapitre II et III). Ainsi, en opérant dans un mélange POCl₃/PCl₅ nous constatons après deux heures de réaction à 130 °C, la formation d'un mélange des deux composés mono- et di-chloré (Tableau 18, entrée 1).

Par la suite, nous avons opté pour des conditions moins drastiques, en utilisant seulement l'oxychlorure de phosphore au lieu du couple POCl₃/PCl₅ tout en contrôlant le temps de la réaction. Dans ce cas, au bout de 30 minutes la conversion est partielle et le composé monochloré **70** est isolé avec un rendement très moyen de 42% (Tableau 18, entrée 2). Enfin, la réalisation de la séquence à une température de 80 °C a permis d'engendrer uniquement le dérivé monochloré avec un rendement satisfaisant de 73% (Tableau 18, entrée 3).

Ce rapide screening nous a permis de synthétiser un second précurseur qui nous servira de matière première dans nos investigations d'amination en position C-4 du tricycle pyridopyrazolopyrimidinique.

III. 2. B. Amination de la position C-4 au départ de **69** et **70**:

Afin d'explorer la réactivité de la position C-4 de notre synthon hétérocyclique vis-à-vis des réactions de S_NAr, nous avons, dans un premier temps, opté pour la réaction d'amination au départ du précurseur chloré **70** au moyen de diverses amines. Les résultats de cette étude seront comparés aux résultats de la seconde méthode qui, pour sa part fait appel à une séquence d'activation *in-situ*/amination (Schéma 75).

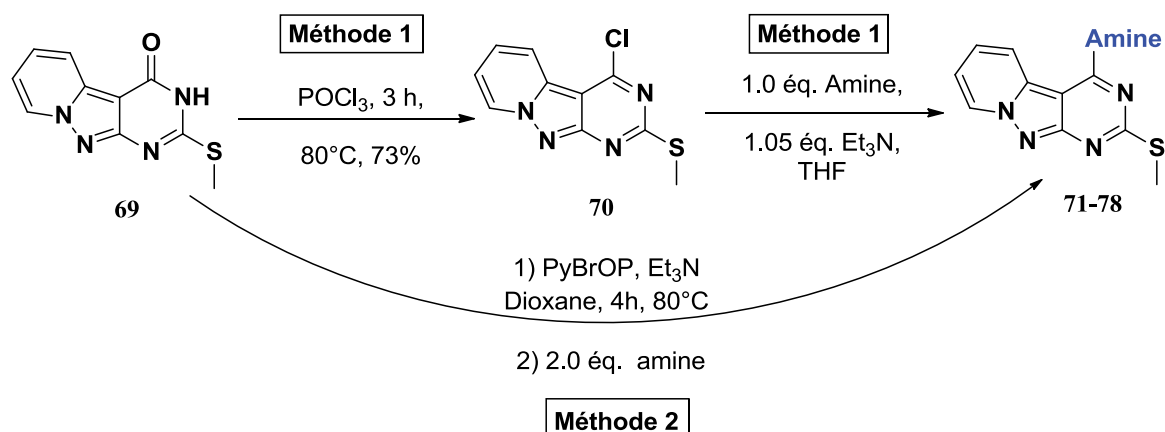


Schéma 75.

Une fois le 4-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine **70** obtenu, ce dernier est mis en réaction avec une quantité équimolaire de morpholine, en présence d'un léger excès de triéthylamine (Schéma 76). Après 3 heures d'agitation à température ambiante, la réaction est totale, et le composé **73** est isolé avec un excellent rendement de 97%.

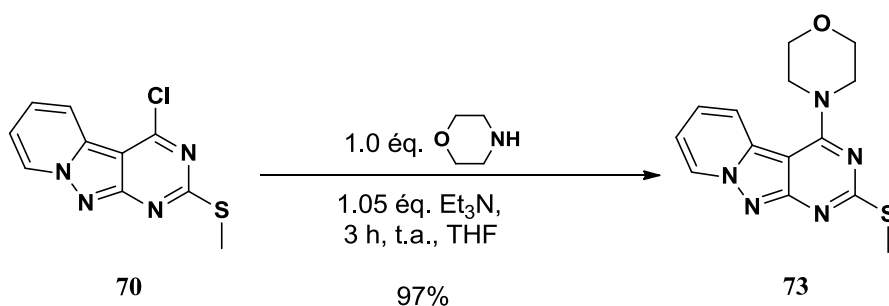
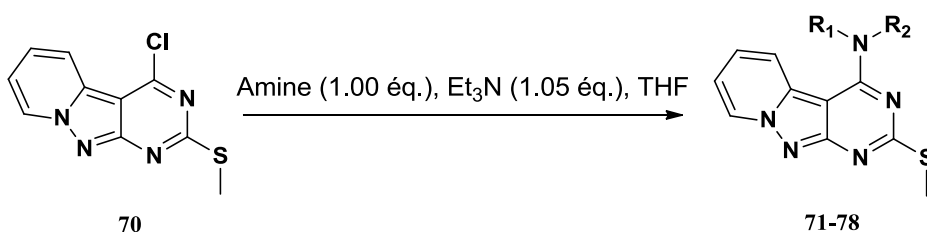
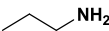
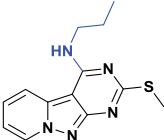
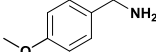
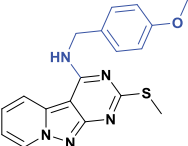
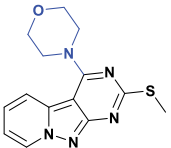
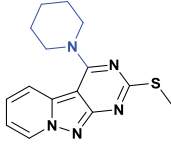
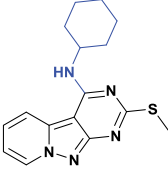
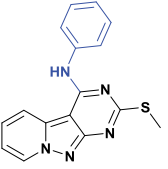
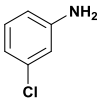
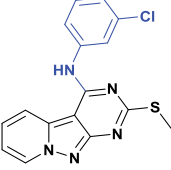
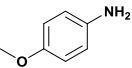
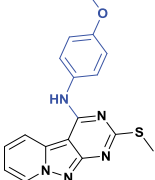


Schéma 76.

Fort de ce résultat, l'exemplification de ce modèle s'est alors portée sur l'introduction de différents dérivés aminés tant aliphatiques qu'aromatiques. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 19.

Tableau 19. Exemplification de la réaction de S_NAr au départ de **70** (Méthode 1) :



Entrée	Amine	Produit	Conditions	Rdt
1			A	65%
2			A	90%
3			A	95%
4			B	90%
5			C	61%*
6			D	85%
7			D	65%
8			D	74%

Conditions : A : t.a., 3 h.

B : t.a., 24 h.

C : 80 °C, 24 h.

D : 80 °C, 72 h.

* 18% de matière première ont été récupérés.

Nous avons pu introduire sans difficulté, dans les mêmes conditions opératoires que celles utilisées pour la morpholine, des amines aliphatiques linéaires telles que la propylamine et la *p*-méthoxybenzylamine, les composés **71** et **72** étant obtenus avec de bons rendements respectivement de 65% et 90%. En revanche, lors de l'emploi d'une amine cyclique aliphatique comme la piperidine la réaction n'est totale qu'après 24 heures, ce qui n'empêche pas d'isoler le produit de couplage **74** avec un excellent rendement de 90% (Tableau 19, entrée 4).

De même, lors de l'utilisation d'une amine primaire cyclique et aliphatique telle que la cyclohexylamine à température ambiante, des problèmes de reproductibilité, ont été observés. De fait, le produit **75** désiré n'est obtenu qu'en réalisant la réaction à une température de 80 °C pendant 24 heures (Tableau 19, entrée 5).

Par contre, l'utilisation de dérivés d'aniline s'est avérée plus délicate. Heureusement, menée à une température de 80 °C, tout en augmentant le temps, la réaction s'est révélée tout aussi efficace, et les dérivés **76**, **77**, **78** étant obtenus avec des rendements respectifs de 85%, 65% et 74% (Tableau 19, entrées 6, 7, 8).

Ainsi les anilines porteuses de groupements riches ou pauvres en électrons sont compatibles avec la réaction de S_NAr mise en oeuvre. De plus, la substitution en *méta* et *para* de l'amine n'a aucune influence sur les rendements puisque les produits souhaités sont générés avec des rendements quasiment similaires.

En égard aux considérations précitées, nous avons décidé de reprendre la même étude mais, cette fois-ci, au départ de l'amide **69**. Selon la procédure de Kang déjà mentionnée, l'activation *in situ* au PyBrOP en présence de Et_3N , suivie de l'adjonction du nucléophile dans le 1,4-dioxane a été envisagée (Schéma 77).

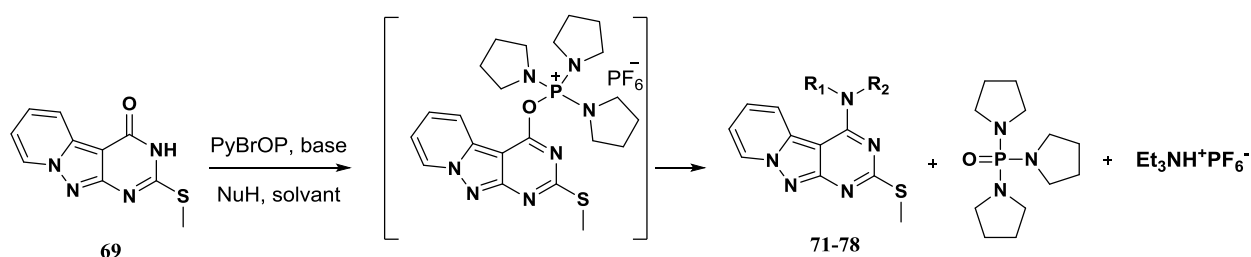


Schéma 77.

Ainsi, dans un premier essai, **69** est mis en réaction avec (1.1 éq.) de PyBrOP (hexafluorophosphate de bromo-tris-pyrrolidino phosphonium) comme agent d'activation de choix, (1.3 éq.) de la triéthylamine et (2.0 éq.) de morpholine au sein du 1,4-dioxane. Au bout de 24 heures à température ambiante, seule une conversion partielle est notée, outre la matière première résiduelle, sont isolés 54% en produit de couplage.

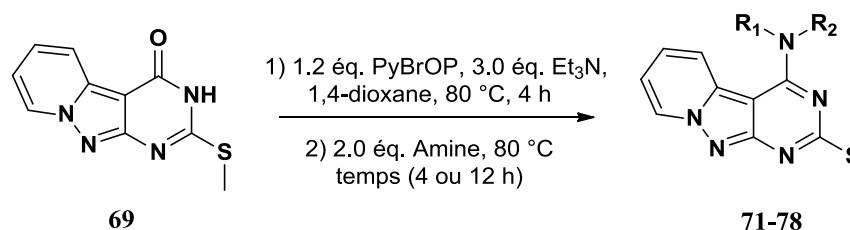
Nous avons légèrement modifié le processus réactionnel, en décidant de réaliser cette transformation de manière séquentielle, et de ne rajouter l'amine qu'après formation du phosphonium intermédiaire tout en chauffant afin d'améliorer la cinétique de la réaction.

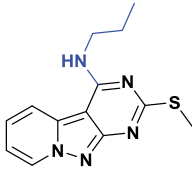
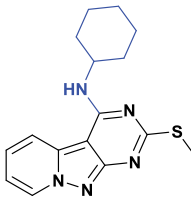
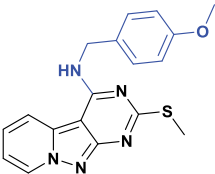
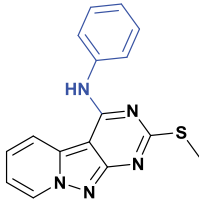
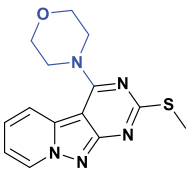
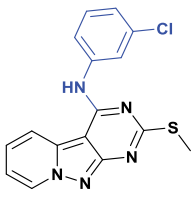
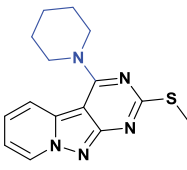
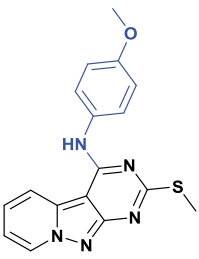
Ainsi, au bout de 4 heures à 80 °C, nous observons par CCM la formation du phosphonium, s'ensuit alors l'ajout de (2.0 éq.) de morpholine. Au terme de 4 heures supplémentaires, le composé **73** est isolé avec un bon rendement de 89%.

Suite à ce résultat très encourageant, ces conditions ont été appliquées aux mêmes amines aliphatiques et aromatiques que celles utilisées dans la première approche mettant en jeu le dérivé chloré. Les résultats sont regroupés dans le tableau 20.

Les conditions opératoires pour accéder aux dérivés monoaminés **71-78** requièrent l'utilisation de : (1.2 éq.) de PyBrOP comme agent d'activation, (3.0 éq.) de triéthylamine comme base, après un temps de chauffage de 4 heures à 80 °C au sein du 1,4-dioxane, (2.0 éq.) de l'amine sont ajoutées toujours à 80 °C.

Tableau 20. Généralisation de l'amination « one-pot » (**Méthode 2**)



Entrée	Produit	Rdt	Entrée	Produit	Rdt ^a
1		71 86% ^b	5		75 81% ^b
2		72 92% ^b	6		76 87% ^c
3		73 89% ^b	7		77 82% ^c
4		74 95% ^b	8		78 88% ^c

a) Rendement en produit isolé après chromatographie sur colonne de silice

b) Temps de réaction de la seconde étape est de 4 heures

c) Temps de réaction de la seconde étape est de 12 heures

D'après les résultats obtenus, nous constatons que cette approche est aussi très efficace quant à l'insertion d'alkylamine, et les produits **71**, **72**, **73** et **74** ont été isolés avec d'excellents rendements oscillant entre 86-95 %.

De plus nous avons pu surmonter les difficultés lors de l'introduction de la cyclohexylamine, problème auquel nous étions confrontés lors du déplacement de l'atome de chlore. La réaction a ainsi donné accès au dérivé **75** avec un bon rendement de 81 % en seulement 8 heures (Tableau 20, entrée 5) au lieu de 61 % en 24 heures (Tableau 19, entrée 5).

Enfin, pour les amines peu nucléophiles telles que les anilines, les composés **76**, **77**, et **78** ont été isolés avec de bons rendements supérieurs à 80% alors que d'après la première

méthode l'insertion de telles amines nécessite des temps de réaction relativement longs pour des rendements souvent inférieurs à ceux rencontrés avec le PyBrOP.

Nous pouvons ainsi conclure que pour introduire diverses amines en position C-4 du squelette pyridopyrazolopyrimidine, dans une optique écologique, et par souci d'économie d'atomes (coût, temps ..), il est préférable d'utiliser la deuxième approche car celle-ci est très facile à mettre en œuvre, et les produits résultants étaient tous isolés avec d'excellents rendements.

III. 3. Arylation directe de la position C-4 de **69** par couplage de Suzuki-Miyaura

Grâce à la bonne réactivité de **69** vis-à-vis du PyBrOP, il est dorénavant possible de réaliser une étude d'arylation directe en position C-4, notamment un couplage croisé de Suzuki-Miyaura.

Les résultats précédents nous ont incités à réaliser une étude sur la synthèse des dérivés 4-aryl-2-(méthylthio)pyridopyrazolopyrimidinique profitant des avancées récentes dans les couplages croisés d'hétérocycles phénoliques tautomérisables *via* la stratégie d'activation *in situ* de liaison C-O (Figure 33).

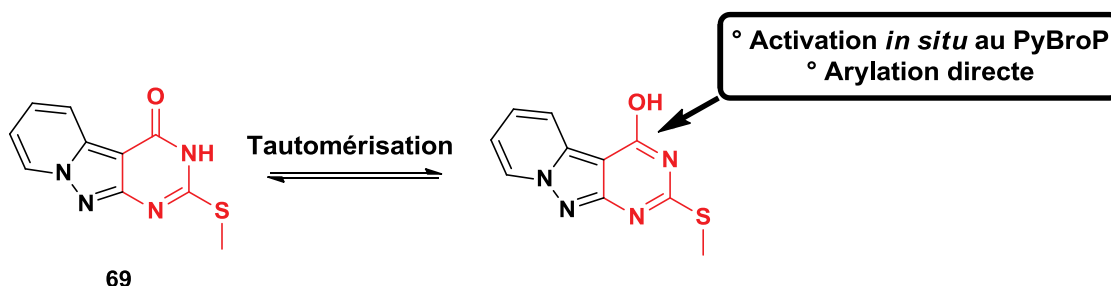
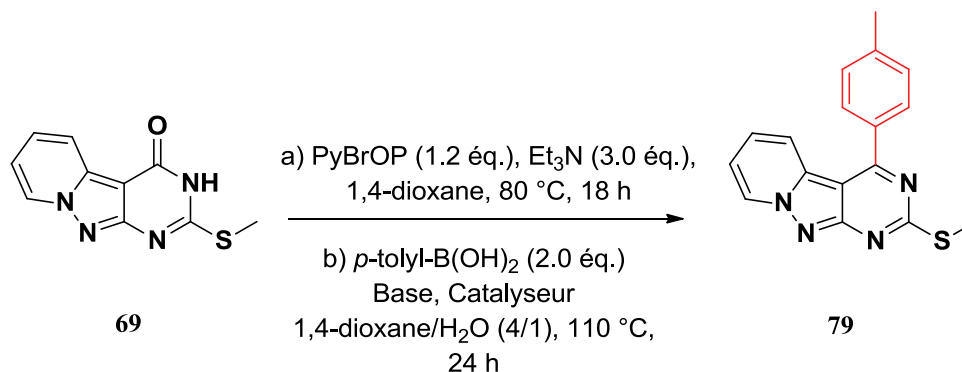


Figure 33.

Afin de vérifier la faisabilité de cette voie, nous avons entrepris la réaction d'arylation en position C-4 de la 2-(méthylthio)pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one **69** en présence de l'acide *p*-tolylboronique par le biais d'une activation au PyBrOP.

Tout d'abord, l'étape d'activation a été réalisée dans les mêmes conditions que celles indiquées précédemment mais pendant 18 heures au lieu des 4 heures utilisées pour l'amination, ce qui permet une conversion totale de **69**. Un essai d'arylation effectué dans les mêmes conditions d'activation que celles de l'étape d'amination donne seulement des traces de produit monoarylé, avec récupération de la majorité de la matière première.

Tableau 21. Mise au point des conditions d'arylation directe *via* le PyBrOP



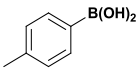
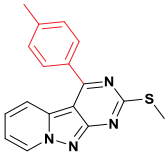
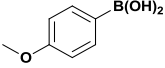
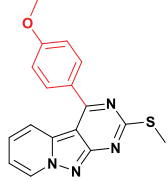
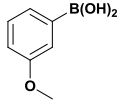
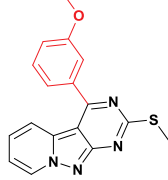
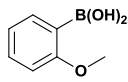
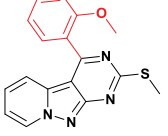
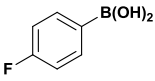
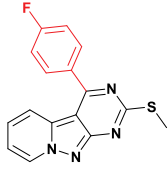
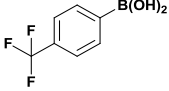
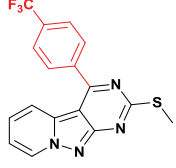
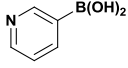
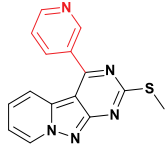
Entrée	Catalyseur (mol%)	Base (5.0 éq.)	Rdt(%) ^a 69 / 79 %
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5 %)	K ₂ CO ₃	50 / 18
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5 %)	Na ₂ CO ₃	trace / 51
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10 %)	Na ₂ CO ₃	0 / 89
4	PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ (10 %)	Na ₂ CO ₃	0 / 90

a) Rendement en produit isolé après chromatographie sur colonne de silice

Ainsi, une fois l'étape d'activation mise au point, une brève optimisation des conditions opératoires a été réalisée avec l'acide *p*-tolylboronique (2.0 éq.) en tant que réactif de couplage. A noter que seulement deux types de bases et de catalyseurs ont été testés.

A notre grande satisfaction, nous avons trouvé que l'utilisation de deux équivalents de l'acide *p*-tolylboronique, en présence de carbonate de sodium comme base solubilisée dans un minimum d'eau et du Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ comme catalyseur au sein du 1,4-dioxane à 110 °C, donne accès au dérivé **79** avec un excellent rendement (90%) (Tableau 21, entrée 4). (Remarque : Bien que les résultats soient proches, nous avons opté pour l'entité Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ en tant que catalyseur car le milieu réactionnel en utilisant ce dernier était très propre par rapport à ce qui était observé avec le PdCl₂(PPh₃)₂.

Tableau 22. Mono-arylation « one pot » du dérivé **69** :

Entrée	Ar(Hét)-B(OH) ₂	Produit	Rdt ^a
1			79 90
2			80 89
3			81 83
4			82 76
5			83 95
6			84 84
7			85 35 ^b

^a Rendement en produits isolés après chromatographie sur colonne de silice.

^b Dégradation du milieu réactionnel.

La généralisation de cette stratégie « one-pot » à d'autres acides boroniques aryles et hétéroaryles a été réalisée afin de connaître le champ d'application et les limitations de cette technique.

Le couplage a ainsi été conduit avec des acides boroniques substitués en *para* par des groupements donneurs (CH₃, OCH₃) ce qui permet de générer les produits attendus **79** et **80** avec de très bons rendements de respectivement 90 et 89 % (Tableau 22, entrées 1 et 2). De même le couplage apparaît favorable avec des groupements attracteurs positionnés en *para* tels que le *p*-fluoro et *p*-trifluorométhyle. Dans ce cas, **83** et **84** sont fournis avec d'excellents rendements de 95% et 84% (Tableau 22, entrées 5 et 6).

En outre, l'insertion facile de noyaux aromatiques substitués en *ortho* et *méta* par un motif méthoxy prouve que ces conditions restent tout aussi efficaces et la réaction s'averant insensible à l'encombrement stérique (Tableau 22, entrées 3 et 4).

Pour compléter notre étude, nous avons également tenté d'introduire une entité hétéroarylique telle qu'une pyridine, ce test entraîne une perte importante de rendement, ce qui est dû vraisemblablement à un manque de réactivité de la pyridine. Par conséquent, en plus d'une dégradation du milieu réactionnel, seuls 35% de produit de couplage **85** ont été isolés.

III. 3. A. Bref aperçu sur le mécanisme

Le mécanisme proposé pour ce type de transformation est présenté dans la figure 34. En effet, le mécanisme est initié par une étape d'activation du dérivé phénolique, les étapes qui suivent sont les étapes classiques d'un couplage de type Suzuki Miyaura.

Lors de l'étape d'activation, la forme tautomère (**A**) en présence de la Et₃N génère l'entité (**B**), s'ensuit alors le processus d'activation au PyBrOP pour former l'intermédiaire phosphonium correspondant (**C**). Ce dernier subit l'insertion oxydante de Pd(0) sur la liaison C-O et donne accès à l'entité hétérocycle-Pd(II)-phosphonium (**D**) qui en présence de NaOH libère l'intermédiaire hétérocycle-Pd(II)-OH (**E**). Vient alors l'étape de transmétallation en présence de l'aryle boronate, généré par action de la base sur l'acide aryle boronique, pour former le complexe hétérocycle-Pd(II)-aryle (**F**). Enfin l'élimination réductrice libère le produit de couplage (**G**) et régénère le Pd(0).

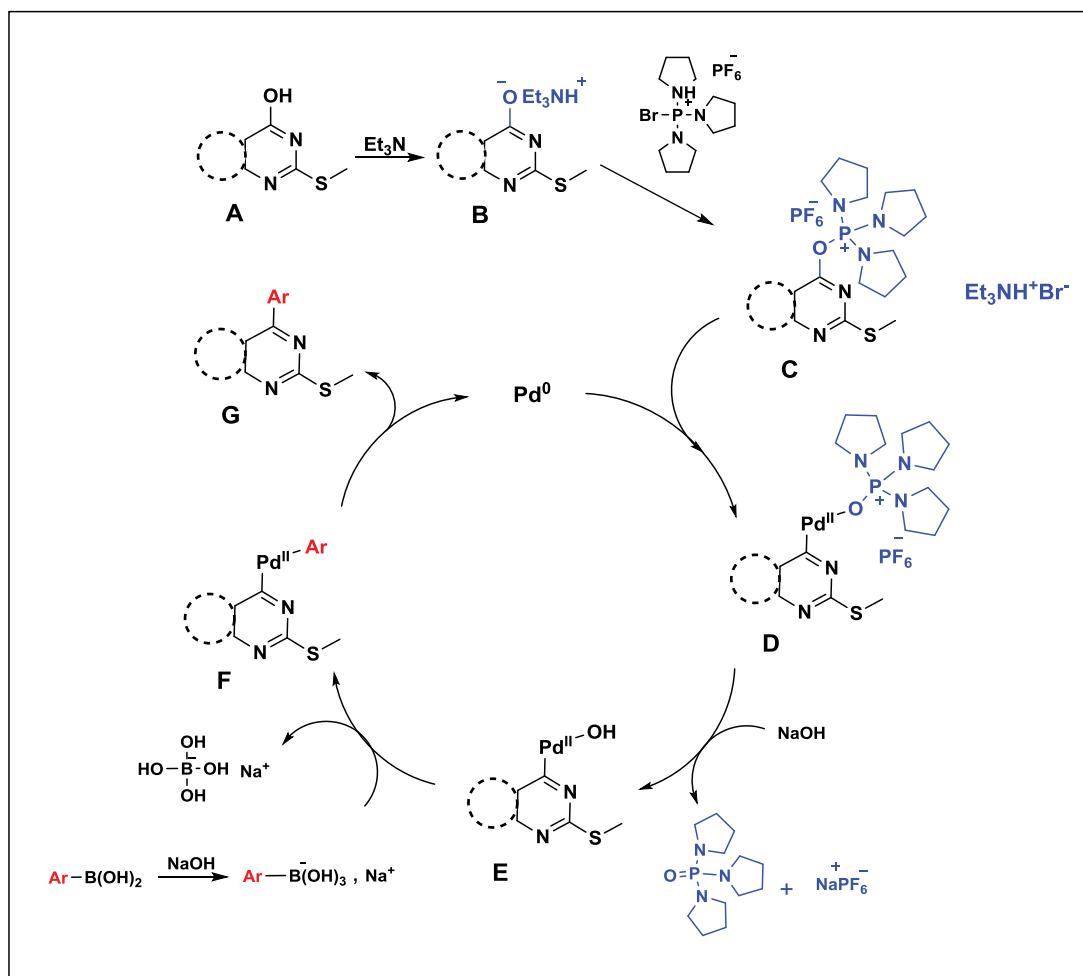


Figure 34. Cycle catalytique de l'arylation directe de **69** assistée au PyBrOP

IV. Réactivité de la position C-2 de **73** et **79** vis-à-vis du couplage de Liebeskind-Srogl :

Pour compléter notre étude, et disposant d'une librairie variée de dérivés mono-arylés et -aminés en position C-4 de la 2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine, nous avons effectué une série de couplage de Liebeskind-Srogl en exploitant deux intermédiaires : Le 4-(2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)morpholine **73** et le 2-(méthylthio)-4-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine **79** (Figure 35).

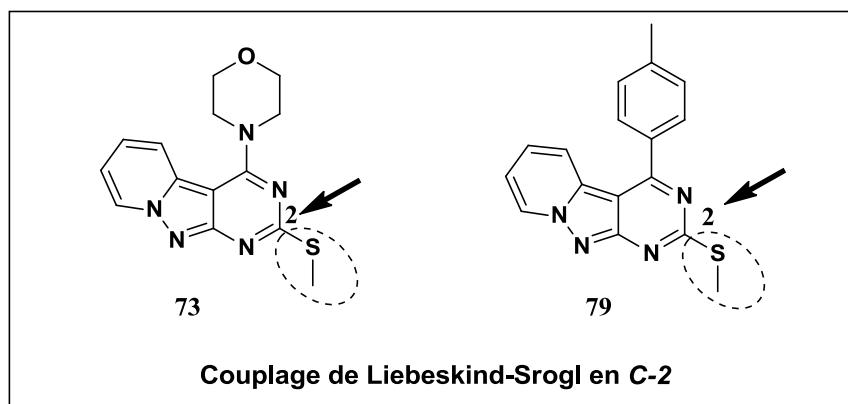


Figure 35.

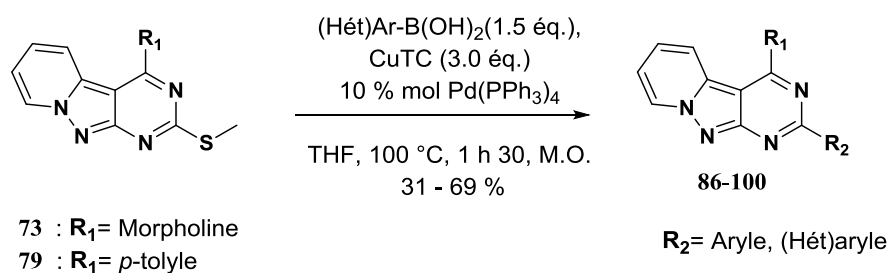
Nous avons donc mené le couplage de Liebeskind-Srogl sur divers acides (hét)arylboroniques dans des conditions classiques, à savoir l'utilisation de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10% mol) dans du THF et CuTC (3.0 éq.) à 100 °C pendant 1h30 sous irradiations micro-ondes.

En effectuant la réaction de Liebeskind-Srogl à partir de ces deux précurseurs, nous constatons que les acides boroniques avec des groupements en *para* de l'aryle, aussi bien électroniquement attracteurs (Tableau 23, entrées 2-3, 8-9) que donneurs (Tableau 23, entrées 1, 7) donnent accès aux produits désirés avec de bons rendements oscillant entre 70 et 55%.

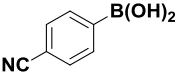
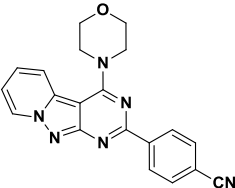
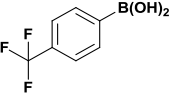
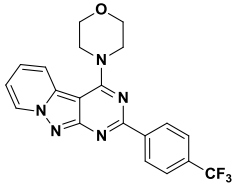
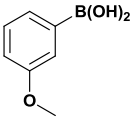
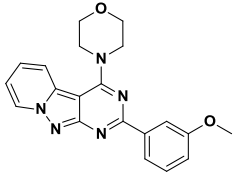
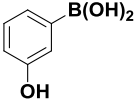
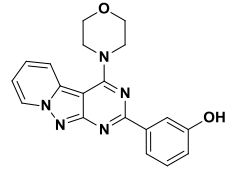
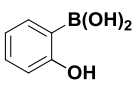
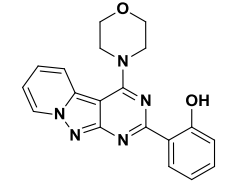
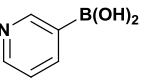
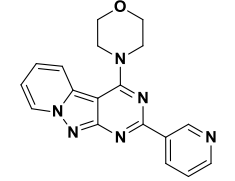
Si l'effet électronique semble ne pas avoir une importance cruciale dans ce couplage, la position du substituant sur le noyau aromatique semble quant à elle, jouer un rôle considérable. En effet, quand un composé possédant un substituant en *méta* ou *ortho* sur le motif aryle est engagé, les dérivés souhaités sont isolés avec des rendements très moyens ne dépassant pas les 42% (Tableau 23, entrées 4-5). A l'image de son analogue mono-arylé **79**, le dérivé morpholinique **73** a montré une réactivité similaire vis-à-vis de l'acide boronique avec un groupement méthoxy- en position *méta*, isolé à son tour avec un rendement moyen de 42% (Tableau 23, entrée 10).

Chapitre IV : Synthèse et réactivité de la 2-(méthylthio)pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

Tableau 23.



Entrée	Produit de départ	(Hét)ArylB(OH) ₂	Produit	Rdt ^a
1	 79		 86	67
2			 87	64
3			 88	65
4			 89	42
5			 90	33
6			 91	44
7	 73		 92	70

8			93	55
9			94	59
10			95	42
11			96	46
12			97	45
13			98	N.D ^c

^a Rendement en produits isolé après chromatographie sur colonne de silice. ^b trace de produit d'arrivé, ^c Non détecté.

La faisabilité du couplage au départ de noyaux aryliques possédant des protons labiles reste problématique, les produits de couplage **96** et **97** étant isolés avec des rendements relativement modérés respectivement de 46 % et 45 %.

Pour compléter l'étude, l'introduction d'une entité hétéroaryle au départ de la molécule **79** a mené au composé **91** avec un rendement également moyen de 44% (entrée 6). L'insertion du même groupement hétéroaryle, cette fois-ci en position C-2 du dérivé aminé **73**, n'a quant à elle pas abouti au produit souhaité (entrée 13). Cet échec est probablement dû au manque de réactivité de la position C-2 désactivée par la présence de la morpholine située en position C-4 ou bien à un manque de réactivité de la pyridine électroattractrice.

• Point sur le mécanisme :

De point de vue mécanistique, notre équipe, conjointement à celle de Liebeskind-Srogl, a établi un mécanisme pour le couplage d'un dérivé soufré avec un acide boronique comme partenaire de couplage.

La particularité de ce mécanisme repose sur la coordination du facteur de cuivre (*via* une liaison dative) avec l'espèce organo-palladiée **I** issue de l'addition oxydante de Pd(0) sur le groupement thiométhyle. La formation de l'espèce **II** facilite l'étape de transmétallation, ainsi l'anion carboxylate se complexe au bore pour former l'espèce **III**, et le transfert simultané du groupement **Ar** vers l'atome de palladium, et celui de l'atome de soufre vers le complexe de cuivre se produit et libère l'espèce **IV**. L'élimination réductrice génère le produit de couplage et permet la régénération de Pd(0) (figure 36).

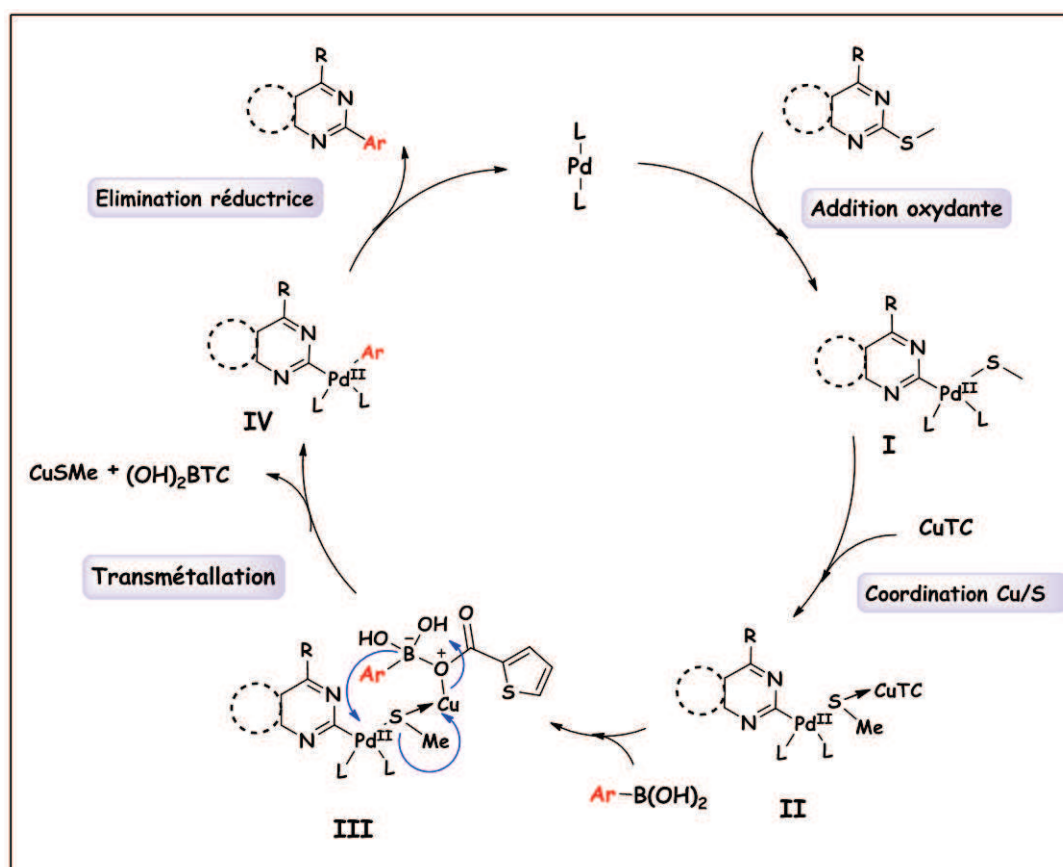
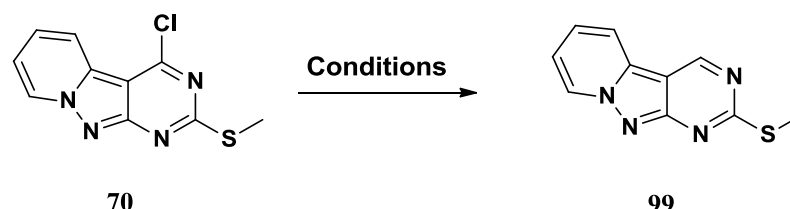


Figure 36. Cycle catalytique du couplage de Liebeskind-Srogl

V. Valorisation du composé chloré **70**: vers la formation d'un dérivé mono substitué en position C-2

Ayant en main le dérivé chloré **70**, l'idée d'accéder à un nouvel hétérocycle nous a particulièrement intéressé. Ceci peut être envisagé *via* une réaction de déhalogénéation en réduisant la liaison C-4-Cl par une réaction pallado-catalysée. En s'inspirant de nos précédentes recherches en série pyridopyrimidine, le premier essai de déhalogénéation a été réalisé dans les conditions d'une réaction de Stille.¹⁴¹ Nous avons alors fait réagir le composé **70** en présence de Bu₃SnH (1.1 éq.), Pd(PPh₃)₄ (0.05 éq.), le tout chauffé à 100 °C dans le toluène. Au bout d'une heure, nous observons une dégradation totale du milieu réactionnel et aucune trace de composé **99** n'est constatée (Tableau 24, entrée 1).

Tableau 24. Essai de déhalogénéation du composé chloré **70**



Entrée	Conditions	Rdt
1	Bu ₃ SnH (1.1 éq.), Pd(PPh ₃) ₄ (0.05 éq.), Toluène, 100 °C, 1h	0 %*
2	Pd(OAc) ₂ (0.1 éq.), Xantphos (0.2 éq.), Et ₃ N (3.0 éq.), Acide formique (2.0 éq.), THF, 15 min, M.O.	95 %

*Dégradation

La réaction a ensuite été réitérée dans le THF en présence de Pd(OAc)₂ (0,1 éq.), de xantphos (0,2 éq.), Et₃N (3.0 éq.) et d'acide formique (2.0 éq.) sous irradiation micro-ondes à 150 °C pendant 15 minutes. Nous avons ainsi pu obtenir le composé souhaité **99** avec un excellent rendement de 95%.

Profitant de la bonne réactivité du groupement S-méthyle vis-à-vis du couplage de Liebeskind-Srogl, véritable outil de fonctionnalisation, nous avons réalisé un test de couplage au départ de nouveau précurseur **99**. Ainsi le déplacement de la chaîne S-méthyle en présence de l'acide boronique comme partenaire de couplage dans les conditions développées précédemment (Schéma 78), nous a permis d'isoler le composé **100** avec un rendement très

¹⁴¹ A. Tikad, S. Routier, M. Akssira, J.-M. Léger, C. Jarry, G. Guillaumet, *Synthesis* **2009**, 2379.

faible de 20%. Outre la dégradation du milieu réactionnel, cette faiblesse de rendement est dû à des problèmes de purification vu que ce produit généré présente un caractère très polaire entraînant une coélution avec un grand nombre d'impuretés.

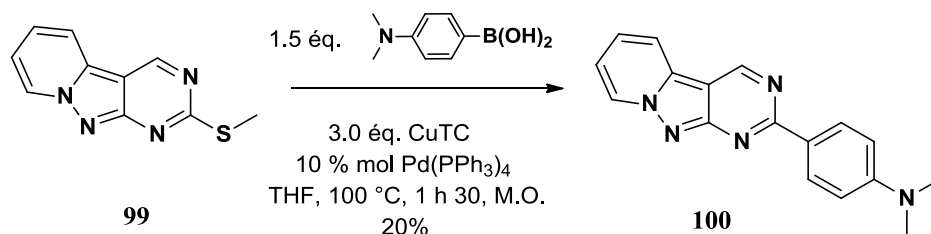


Schéma 78.

Le choix de l'acide boronique n'a pas été réalisé de manière triviale. En effet, nous avons opté pour un tel acide boronique dans la mesure où le dérivé **100** est en cours de test biologiques ce qui, au vu des premiers résultats prometteurs obtenus, laissent présager la nécessité de programmer diverses pharmacomodulations ultérieures (pour des raisons de confidentialité ces résultats ne seront pas rapportés).

Conclusion :

Au cours de ce chapitre, nous avons pu mettre en œuvre, pour la première fois, une nouvelle méthodologie d'accès à un nouvel hétérocycle potentiellement fonctionnalisable.

Notre étude s'est premièrement portée sur la réactivité de la position C-2 de deux précurseurs clés (le thioéther, la thiouracile) vis-à-vis du couplage de Liebeskind-Srogl. Alors que l'exploitation de cette position s'est montrée capricieuse, la modulation de la position C-4 du thioéther **69** quant à elle s'est avérée plus efficace et a permis l'accès direct à une série de pyridopyrazolopyrimidines mono-aminées et mono-arylées et ce, en faisant appel à une stratégie « one pot » inédite d'activation *in situ* au PyBrOP.

Par ailleurs, les dérivés mono-aminés pouvant également être obtenus au départ d'un dérivé halogéné correspondant, une étude comparative a été menée démontrant l'efficacité et l'utilité de chacune des deux méthodes.

Ces travaux ont été complétés par l'introduction de groupements aromatiques sur la position C-2 *via* un couplage de Liebskind Srogl. Celui-ci s'est, cette fois-ci avéré favorable pour les dérivés substitués en position C-4 par un aryle ou une amine, et la fonctionnalisation de ceux-ci permettant l'accès, pour la première fois, à d'intéressantes librairies de pyridopyrazolopyrimidine 2,4-substituées.

Enfin, l'accès à un nouveau synthon menant à une nouvelle série de pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidines C-2-monosubstituées a été rapporté. L'exploration de la réactivité a été initiée par l'introduction d'un groupement aryle afin d'évaluer le potentiel biologique du pharmacophore résultant.

CHAPITRE V :

Synthèse et réactivité de la 6-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

I. Objectif

Afin d'accroître la diversité autour de l'hétérocycle pyridopyrazolopyrimidine nous avons décidé de moduler la substitution de l'hétérocycle central en introduisant une fonction supplémentaire en l'occurrence un halogène en position C-6.

En effet, ce nouveau système hétérocyclique peut constituer un point de départ vers de nouvelles séries pyridopyrazolopyrimidiques trisubstituées mais aussi séquentiellement fonctionnalisées et ce, en profitant de la différence de réactivité des substituants présents sur les trois sommets C-2, C-4 et C-6 (Figure 37).

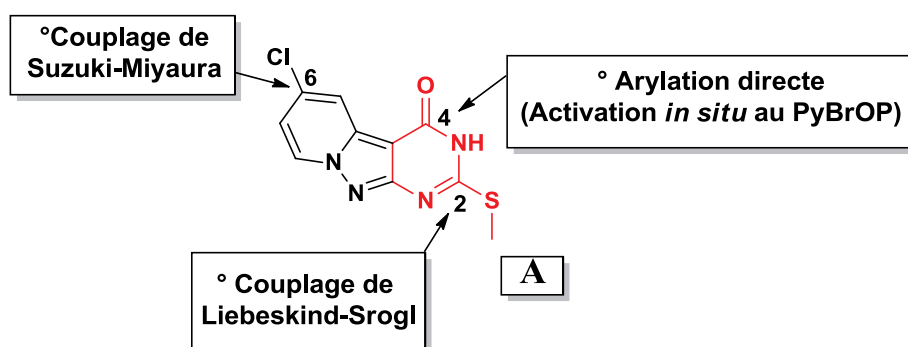


Figure 37.

Afin de construire les divers fragments de notre nouvelle molécule cible, la stratégie que nous souhaitons suivre, n'est autre que la démarche préalablement établie au chapitre IV. La seule particularité repose sur la préparation du précurseur clé de départ à savoir l'iodure de 4-chloro-*N*-aminopyridinium non commercial.

Dans un premier temps, nous ferons un point bibliographique sur les méthodes de synthèse des sels *N*-aminopyridiniums *para* substitués, précurseurs clés pour accéder aux dérivés pyrazolopyridiniques fonctionnalisés en position C-5. Dans un second temps, et par analogie aux travaux précédemment établis (*cf.* chapitre IV), nous décrirons les différentes étapes de cette méthodologie pour accéder au synthon A, suivi d'une étude détaillée de la réactivité de ce dernier vis-à-vis de différents couplages palladiés.

II. Synthèse de la 6-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

II. 1. Approche rétrosynthétique:

La stratégie que nous envisageons d'appliquer pour accéder à notre synthon clé s'articule autour du schéma rétrosynthétique suivant:

Le synthon clé **E** peut être préparé en 6 étapes à partir du diester chloré **D** et ce, en appliquant une stratégie analogue à celle décrite au chapitre IV au départ du diester correspondant (Chapitre IV, page 92). De ce fait, l'intermédiaire **D** est issu de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire à partir de l'iodure de 4-chloroaminopyridinium **C**. Ce dernier n'étant pas commercial, il est synthétisé par une *N*-amination de la 4-chloropyridine **B** au moyen de la mésitylène sulfonylhydroxylamine (MSH) **A** (Schéma 79).

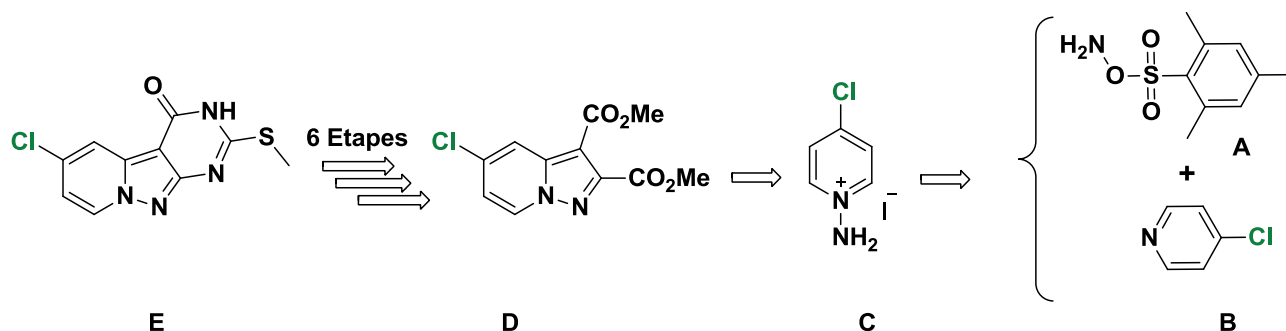


Schéma 79.

II. 2. Synthèse de 5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridine-2,3-dicarboxylate de diméthyle:

Notre choix s'est porté sur l'introduction de l'halogène en tout début de séquence, à savoir au départ de l'iodure d'aminopyridinium halogéné correspondant. De ce fait, nous nous proposons de faire un point sur les différentes méthodes de synthèse de ce dernier.

II. 2. A. Aperçu bibliographique :

Les sels de *N*-aminopyridiniums sont généralement préparés par une *N*-amination de la pyridine correspondante. Cette transformation nécessite des réactifs qui procurent un groupement NH_2^+ qui peut être généré à partir d'une entité NH_2X (avec X bon groupement partant) cette dernière possède à la fois des propriétés nucléophiles et électrophiles.

La procédure généralement utilisée pour accéder à ce type d'agents d'amination, met en jeu la réaction de l'hydroxylamine *N*-protégée avec un réactif électrophile, suivie par la déprotection de l'amine résultante (Figure 38).



GP: Groupement Protecteur

X : Electrophile

Figure 38.

Nous pouvons distinguer plusieurs agents d'amination comme la *O*-mésitylène sulfonyl-hydroxylamine (MSH), ¹⁴² l'acide *O*-sulfonique hydroxylamine (HOSA), ¹⁴³ la *O*-(2,4-dinitrophényl)-hydroxylamine (DnpONH₂) ¹⁴⁴ et la *O*-(diphénylphosphine)-hydroxylamine (DppONH₂) ¹⁴⁵ (Figure 39).

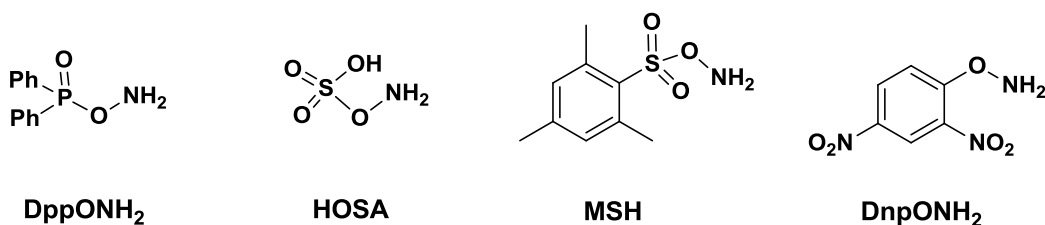


Figure 39. Différents réactifs d'aminations

¹⁴² a) G. Boche, In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: New York, **1995**, 5, 3277; b) L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3133; c) Y. Tamura, J. Minakawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1239.

¹⁴³ E. Erdik, In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: New York, **1995**, 4, 2764.

¹⁴⁴ J. R. Belletini, E. R. Olson, M. Teng, M. J. Miller, In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: New York, **1995**, 3, 2189.

¹⁴⁵ a) G. Boche, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: New York, **1995**, 4, 2240; b) W. Klotzer, J. Stadlwieser, J. Raneburger, *Org. Synth.* **1986**, 64, 96.

Plusieurs approches ont été développées pour la synthèse des sels de *N*-aminopyridiniums, la procédure rapportée par Gosl et *coll.*¹⁴⁶ s'avère être la première à décrire l'accès à l'iodure d'aminopyridinium **L110** au départ d'une pyridine **L109** et du HOSA comme agent d'amination (Schéma 80). Les produits résultants sont isolés avec des rendements relativement moyens, limitant ainsi l'extension de cette méthode.

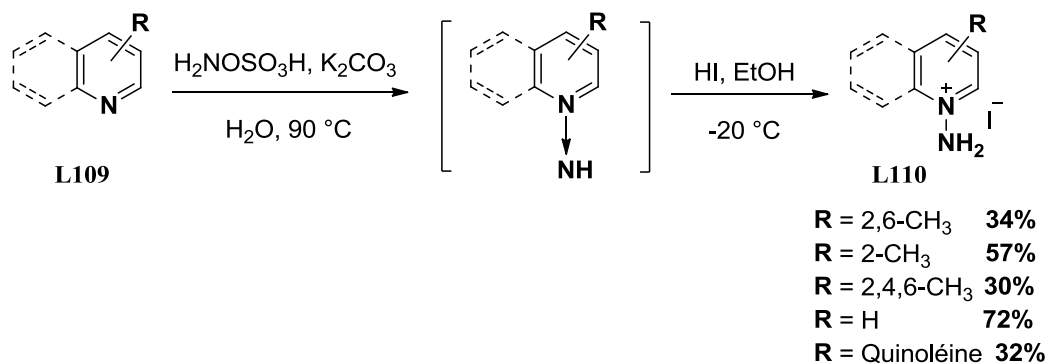
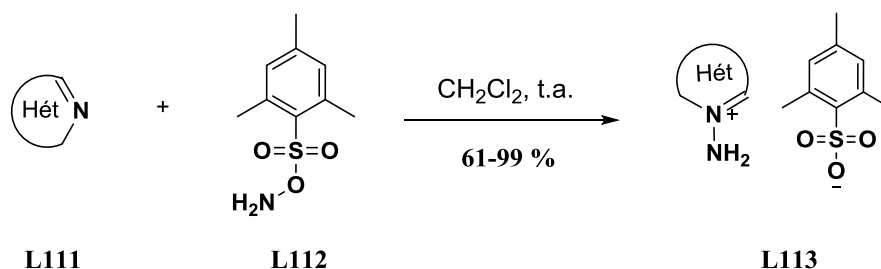


Schéma 80. *N*-Amination de la pyridine selon Gôsl et *coll.*

Peu après, cette étude a été complétée par les travaux de Tamura et *coll.* qui ont, à leur tour, établi un nouveau protocole de préparation des dérivés *N*-imines en utilisant, cette fois ci, la *O*-mésitylènesulfonylhydroxylamine (MSH). Cette séquence est réalisée en faisant appel à des quantités équimolaires de pyridines hétérocycliques **L111** et de MSH **L112** au sein du dichlorométhane à température ambiante, ce qui permet d'aboutir, dans tous les cas, aux sulfonates de mésitylène de la *N*-aminopyridinium **L113** avec de bons rendements (schéma 81).¹⁴⁷ Cette approche a été achevée par une étude comparative avec la technologie de Gosl et *coll.* montrant la limitation de cette dernière, tout en prouvant pour la première fois l'efficacité de MSH comparée au HOSA dans ce type de réaction.



Hét: Pyridine, pyridazine, quinoléine, naphthyridine

Schéma 81.

¹⁴⁶ R. Gôsl, A. Meuwesen, *Org. Synth.* **1963**, 43, 1.

¹⁴⁷ Y. Tamura, J. Minamikawa, Y. Miki, S. Matsugashita, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 4133.

Depuis, le même groupe a publié une revue résumant les propriétés, les différentes voies de préparation ainsi que les applications synthétiques faisant intervenir la MSH, mais aussi ses analogues.¹⁴⁸

Néanmoins, le principal inconvénient de ce réactif réside dans le fait qu'il contient des groupes fonctionnels de haute énergie présentant un risque potentiel d'explosion,¹⁴⁹ plusieurs incidents impliquant l'utilisation de celui-ci pur et cristallin ont d'ailleurs été rapportés. En revanche, au vue de la large utilisation de ce réactif, des études d'utilisation sécuritaire de ce dernier ont suscité un grand intérêt de la part de différents auteurs.¹⁵⁰ Dans ce cadre, Mendiola et coll.¹⁵¹ ont développé une étude de conditions afin de mener à bien et en toute sécurité le processus de synthèse à grande échelle.

Alternativement, il a été rapporté que des ylures de *N*-iminopyridiniums de type **L116** peuvent également provenir de la réaction de diverses pyridines **L114** et de la *O*-(2,4-dinitrophényl)hydroxylamine DnpONH₂ **L115**.^{152,153} Etant nettement plus stable et sa synthèse moins chère, la DnpONH₂ est une bonne alternative au MSH pour l'amination de divers hétéroaromatiques.

De ce fait, cette entité a été utilisée comme réactif d'amination pour préparer des ylures de *N*-benzoyl-iminopyridiniums selon une procédure « one-pot » d'amination/benzoylation. Au cours de cette étude, la seule limitation mise en évidence concerne l'amination des pyridines substituées par des groupements électroattracteurs dans différentes positions (Schéma 82).

¹⁴⁸ Y. Tamura, J. Minamikawa, M. Ikeda, *Synthesis* **1977**, 1.

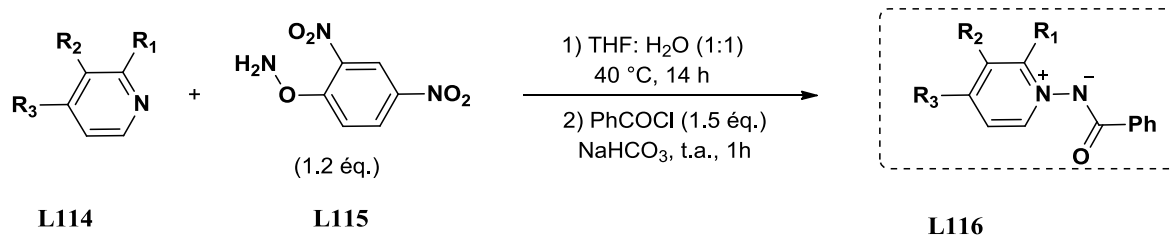
¹⁴⁹ D. R. Rayner, D. M. von Schrittz, J. Day, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2721.

¹⁵⁰ L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3133;

¹⁵¹ J. Mendiola, J. A. Rincon, C. Mateos, J. F. Soriano, O. de Frutos, J. K. Niemeier, E. M. Davis, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 263.

¹⁵² Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1239.

¹⁵³ C. Legault, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7119.



R ₁	R ₂	R ₃	Rdt (%)
F	H	H	0
Cl	H	H	0
CN	H	H	0
H	Cl	H	94
H	CN	H	<5
H	CO ₂ Ph	H	49
H	CO ₂ Me	H	67
H	H	CN	42
H	H	CO ₂ Ph	75
H	H	CO ₂ Me	85

Schéma 82.

Néanmoins, la présence de groupement benzoyle sur les dérivés **L116**, leurs confère une grande stabilité et fait de cette approche une bonne alternative aux méthodes usuelles précédemment évoquées. En effet, l'instabilité et le problème de dimérisation souvent rencontré lors de la formation de l'ylure de *N*-pyridinium **II** à partir de sel *N*-aminopyridinium **I** correspondant, a poussé les chercheurs à développer de nouveaux intermédiaires de type **III** stabilisés par des groupements électroattracteurs tels que des acyles ou benzoyles (Figure 40).

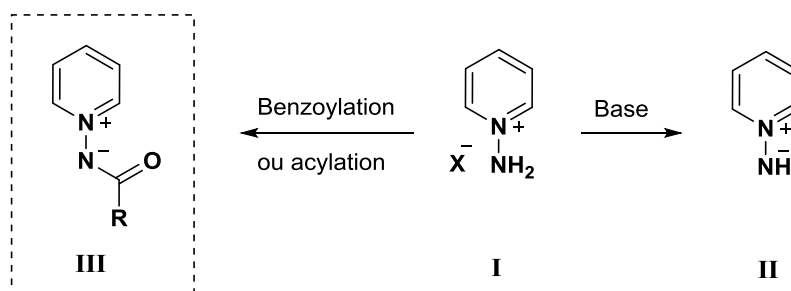


Figure 40.

Bien que ces derniers soient des intermédiaires de grande valeur ajoutée, leur utilisation lors de la réaction de cycloaddition [3+2] conduit aux dérivés de cycloaddition avec, souvent, de faibles rendements, et les dérivés **L119** issus du clivage de la liaison N-N étant générés en tant que produits secondaires (Schéma 83).¹⁵⁴

¹⁵⁴ a) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2978; b) Y. Tamura, Y. Miki, K. Nakamura, M. Ikeda, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 23.

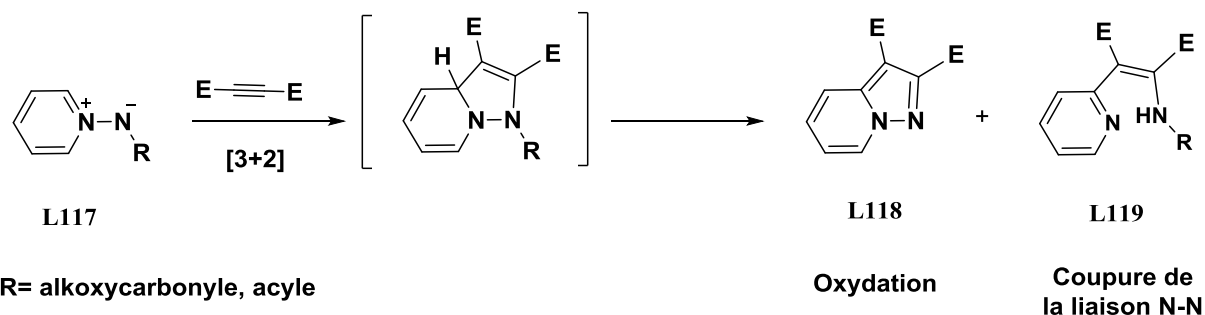


Schéma 83.

Ces problèmes sont restés sans solution, jusqu'à l'introduction d'un nouveau type d'ylure de N-iminopyridinium portant un groupement tosyl: c'est-à-dire plus précisément l'ylure de N-tosyl-iminopyridinium **L120**.¹⁵⁵ Chunrui et Feng^{156,157} réalisent des études d'optimisation de synthèse des pyrido[1,2-*b*]indazoles *via* une réaction de cycloaddition [3+2] au moyen de **L120**.

Ce dernier présente l'avantage de se comporter comme un bon groupement nucléofuge contrairement aux groupements acyle et benzoyle. En effet, l'élimination aisée du groupement (Ts⁻) de l'intermédiaire de cycloaddition [3+2] formé, permet d'accéder facilement aux dérivés désirés (Schéma 84).¹⁵⁸

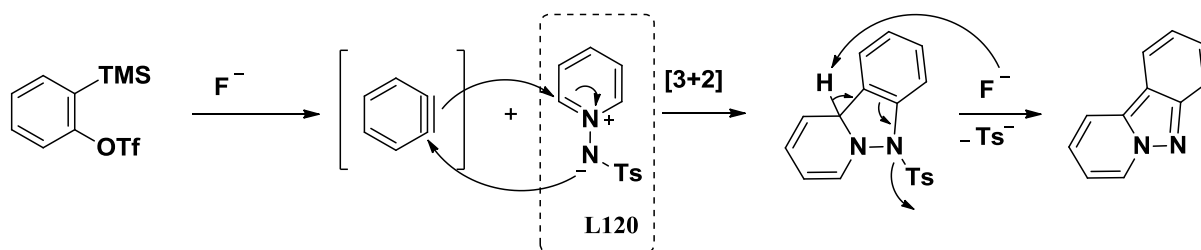


Schéma 84.

En outre, il est important de souligner que la préparation des différents précurseurs de type **L120** s'est aussi montrée plus au moins efficace lorsque les pyridines engagées sont munies de substituants électroattracteurs en positions *mé*ta ou *para*. L'accès à ces entités s'effectuant

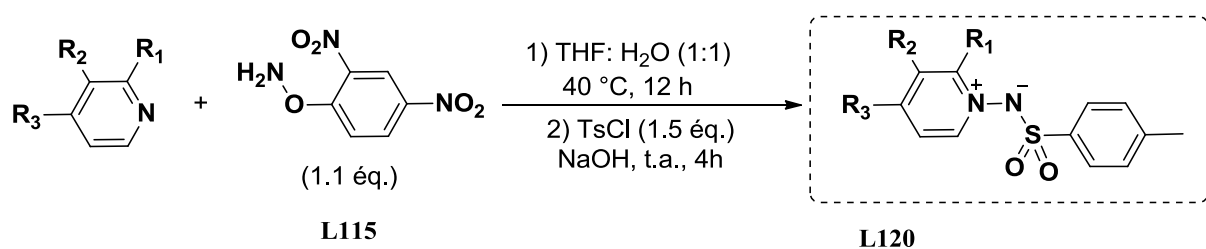
¹⁵⁵ R. J. Sundberg, J. E. Ellis, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 573.

¹⁵⁶ J. Zhao, P. Li, C. Wu, H. Chen, W. Ai, R. Sun, H. Ren, R. C. Larock, F. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1922.

¹⁵⁷ C. Wu, Q. Wang, J. Zhao, P. Li, F. Shi, *Synthesis* **2012**, 44, 3033.

¹⁵⁸ J. Zhao, C. Wu, P. Li, W. Ai, H. Chen, C. Wang, R. C. Larock, F. Shi, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6837.

selon la méthode établie par Charette et coll.¹⁵³ via un processus de *N*-amination/Tosylation (Schéma 85).



R ₁	R ₂	R ₃	Rdt (%)
H	H	CN	17
H	H	CO ₂ Et	64
H	Br	H	61
H	F	H	40
H	CO ₂ Me	H	11

Schéma 85.

Au vu de ces différents travaux, il apparaît que l'approche de la *N*-amination des pyridines¹⁵⁹ souffre d'une diversification limitée notamment quand l'imide *N*-pyridinium est substitué par un groupement électroattracteur. Par voie de conséquence, nous avons décidé d'adopter la voie la plus communément employée et ce, à partir de produits de départs simples et facilement accessibles.

II. 2. B. Formation de sel pyridinium *para*-Chloré :

Pour ce faire, et compte tenu du fait que les précurseurs synthétisés lors des différents chapitres précédents sont chlorés, pour plus d'homogénéité, nous avons opté pour une pyridine chlorée afin d'accéder à l'iodure de *N*-amino 4-chloropyridinium correspondant.

Nous avons alors adopté la méthodologie¹⁶⁰ qui consiste à faire réagir la *O*-mésitylènesulfonylhydroxylamine (MSH) avec la 4-chloropyridine. Classiquement la préparation de MSH est menée à bien en présence de chlorure du mésitylène sulfonyle et de l'hydroxylamine protégée afin de former le MSH-Boc **101**. Ce dernier est ensuite traité par

¹⁵⁹ a) F. U. Schmitz, V. W. F. Tai, R. Rai, C. D. Roberts, A. D. M. Abadi, S. Baskaran, I. Slobodov, J. Maung, M. L. Neitzel, WO2009023179, **2009**, *Chem. Abstr.* **2009**, 150, 260191; b) Y. Feng, Y. T. Chen, H. Sessions, J. K. Mishra, S. Chowdhury, Y. Yin, P. Lograsso, J.-L. Luo, T. Bannister, T. Schroeter, WO2011050245, *Chem. Abstr.* **2011**, 154, 540472; c) M. Henrich, T. Weil, S. Mueller, V. Kauss, E. Erdmare, R. Zemribo, WO2009095253, **2009**, *Chem. Abstr.* **2009**, 151, 245654; d) M. Henrich, T. Weil, M. Hechenberger, S. Mueller, V. Kauss, R. Zemribo, E. Erdmane, G. Smits, WO2011015343, **2011**, *Chem. Abstr.* **2011**, 154, 234725; e) T.-S. Chung, X. Qiao, R. Liu, WO2006068626, **2006**, *Chem. Abstr.* **2006**, 145:104617.

¹⁶⁰ J. D. Oslob, R. S. McDowell, R. Johnson, H. Yang, M. Evanchik, C. A. Zaharia, H. Cai, L. W. Hu, WO2014008197, **2014**, *Chem. Abstr.* **2014**, 160, 190128.

Chapitre V : Synthèse et réactivité de la 6-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

l'acide trifluoroacétique ce qui permet la déprotection et ainsi, de générer quantitativement le MSH **102** (Schéma 86).¹⁵¹

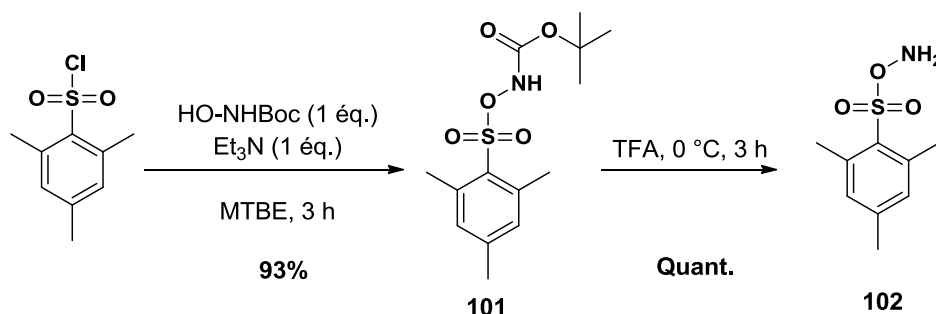


Schéma 86.

La MSH fraîchement préparée est directement engagée avec du chlorhydrate de 4-chloropyridine préalablement traité au bicarbonate de sodium, le tout sous agitation au sein du dichlorométhane à température ambiante pendant une nuit. Le mélange résultant est traité par une solution aqueuse d'iodure d'hydrogène (HI) afin d'effectuer l'échange d'ion à basse température, et permettre d'aboutir au sel iodé **103** correspondant sous forme d'un précipité (Schéma 87).

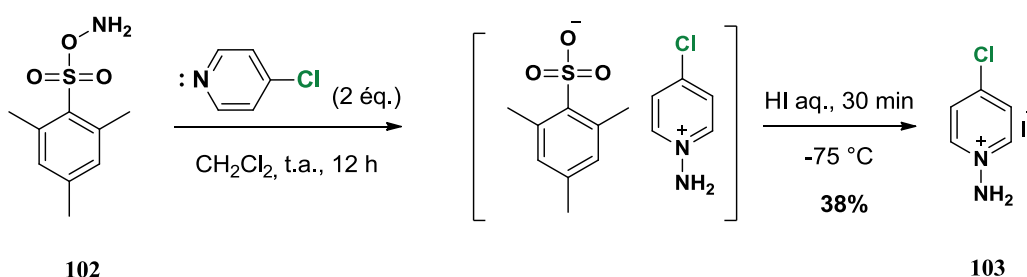


Schéma 87.

A ce stade, l'analyse RMN ¹H du sel **103** obtenu montre qu'il est en mélange avec des sous-produits non-identifiés (supposés être le reste de la pyridine engagée et le sel MSH intermédiaire qui n'a jamais été isolé ni identifié). A noter qu'une prolongation du temps afin de rendre la réaction totale n'a malheureusement pas abouti à une quelconque amélioration.

Pour résoudre les problèmes rencontrés, Nous avons mené des travaux de recristallisation à basse température du brut réactionnel et ce, dans un mélange ternaire de solvant CH₂Cl₂/EtOH/Et₂O. Le mélange a été stocké à -20 °C pendant une semaine et, à notre grande satisfaction, des cristaux d'iodure 4-chloro N-aminopyridinium ont été récupérés (2.1 g de **103** récupérés pur en partant de 5.9 g de brut) ce qui constitue un rendement relativement moyen de 38%.

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire du sel **103** pur et le DMAD s'est avérée être extrêmement positive, le diester **104** étant isolé avec un excellent rendement de 86% (Schéma 88)

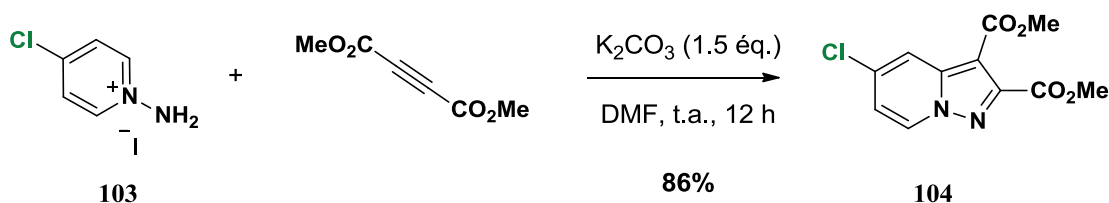


Schéma 88.

II. 3. Accès au dérivé 6-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

La construction du motif hétérocyclique clé **E** (Schéma 79, page 136) nécessitant une séquence multi-stade, nous nous sommes d'abord tournés vers la synthèse de l'hémiester **105**. Pour ce faire, nous avons fait appel aux conditions décrites précédemment, à savoir la saponification de **104** dans une solution sodique à température ambiante dans le méthanol pendant 6 heures. Le dérivé souhaité **105** est alors aisément obtenu avec un rendement de 81% après une simple filtration (Schéma 89).

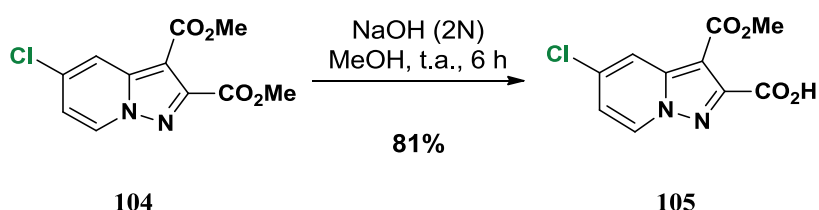


Schéma 89.

L'activation de la fonction acide de l'hémiester **105**, par action du chloroformiate d'éthyle sur le groupement carboxylique, conduit aux anhydrides mixtes qui subissent ensuite une attaque nucléophile par addition d'une solution d'azidure de sodium. Après évaporation du solvant, l'azoture d'acyle résultant est alors mis au reflux au sein du *t*-butanol, ce qui se traduit par l'obtention du composé **106** recherché avec un rendement de 67% (Schéma 90).

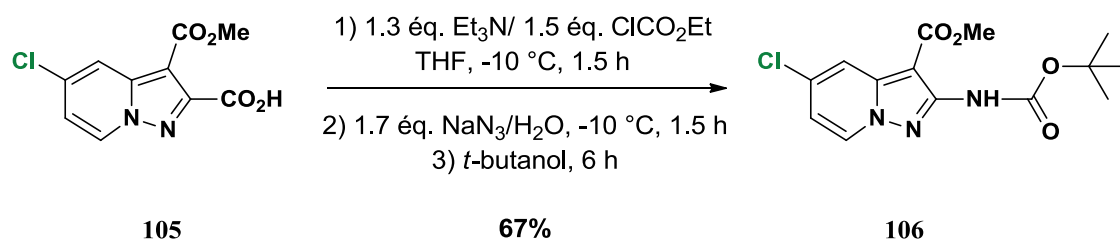


Schéma 90.

Disposant de cet intermédiaire, nous l'avons engagé dans une réaction de déprotection, ce qui conduit sans difficulté à l'amine **107** attendue avec un rendement quantitatif sans aucune purification préalable. Cette amine chlorée, a été mise en réaction avec du benzoylisothiocyanate au sein du chloroforme, cette séquence aisée assure la formation de la thiourée correspondante **108** avec 84% de rendement (Schéma 91).

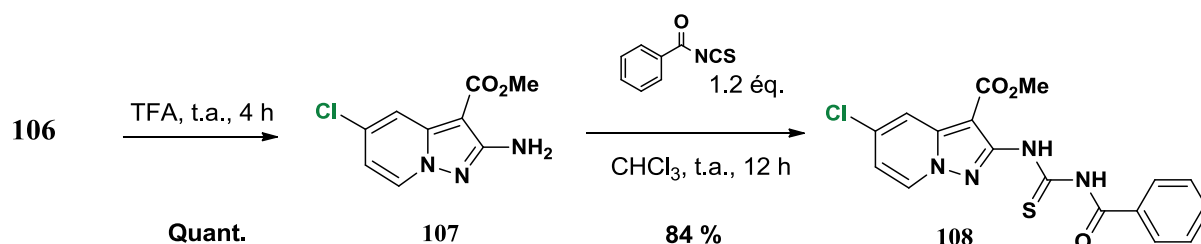


Schéma 91.

Cette voie de synthèse est achevée par le traitement du composé **108** avec une solution d'éthanolate de sodium dans l'éthanol, ce qui permet d'obtenir la forme cyclisée correspondante **109** avec un excellent rendement de 97%. Enfin, disposant de cet intermédiaire, il est maintenant aisé d'accéder au dérivé S-méthylé **110** dans les conditions de méthylation établies auparavant (Schéma 92). Nous avons alors pu isoler avec succès le composé souhaité **110** après 6 h de réaction et ce, avec un bon rendement de 80 %.

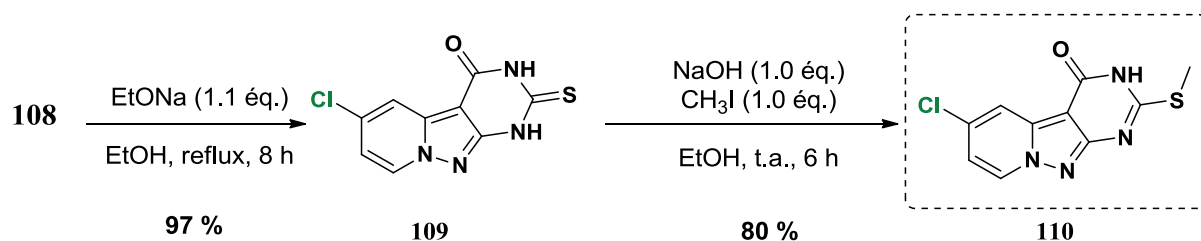


Schéma 92.

Analyse de cette séquence :

En dépit des nombreuses étapes que comporte cette méthodologie, la facilité de mise au point de chaque étape, le fait que les intermédiaires sont utilisés tels quels sans purification mais aussi le fait que la séquence soit réalisable à grand échelle, font de cette voie de 8 étapes au départ de **102** l'une des premières méthodes simple et efficace pour accéder à ce noyau.

III. Etude de réactivité de la 6-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

III. 1. Tentative d'arylation directe du dérivé **110**

A ce stade de nos recherches, la modulation des trois fonctions constituant le composé **110** étant maintenant possible, nous avons alors procédé à l'examen de réactivité de ce nouveau substrat vis-à-vis des méthodes de couplages pallado-catalysées, à savoir l'arylation directe de C-O assistée au PyBrOP, la réaction de Suzuki-Miyaura, et la procédure de Liebeskind Srogl.

Nous nous sommes dans un premier temps, interrogés sur la première voie de fonctionnalisation à privilégier. Lors d'une première tentative, la fonctionnalisation de la position C-4 du composé **110** via la stratégie impliquant le PyBrOP comme agent activateur a été réitérée dans les conditions opératoires déjà proposés dans le quatrième chapitre (Schéma 93).

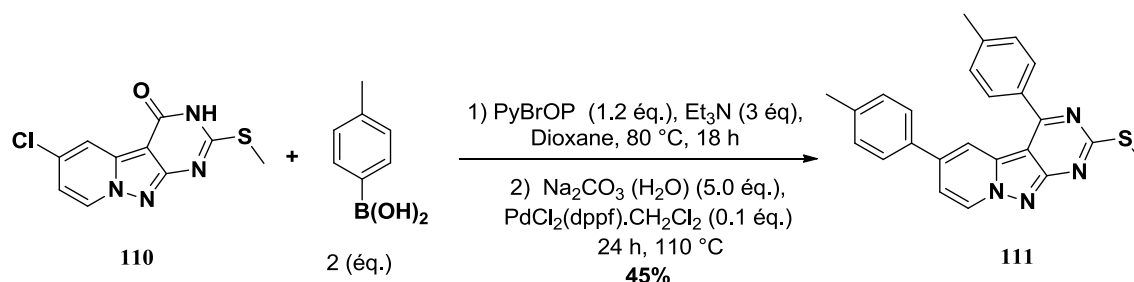


Schéma 93.

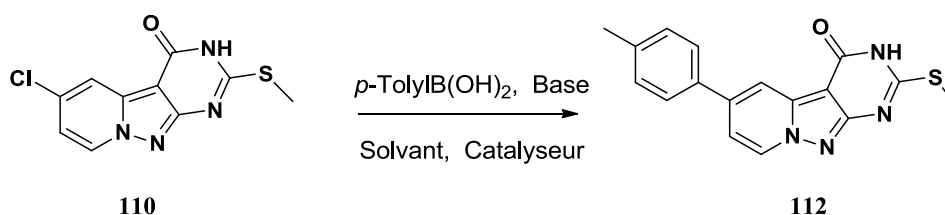
Toutefois, cette voie ne semble pas être adaptée puisque seul un produit de disubstitution **111** a été isolé et ce, avec un rendement de l'ordre de 45%, aucune trace du dérivé C-4-arylé n'étant mis en évidence. La formation du dérivé **111** peut être expliquée par le déplacement simultané tant du groupement phosphonium, généré lors de l'étape d'activation, que de l'atome de chlore présent sur ce même intermédiaire.

A ce stade, soucieux de substituer sélectivement l'une des deux positions (C-6 ou C-4), privilégier la fonctionnalisation régiosélective de la position C-6 nous a semblé opportun.

III. 2. Couplage de Suzuki-Miyaura à partir du précurseur **110**:

Disposant de plusieurs conditions expérimentales de couplage de Suzuki-Miyaura exploitées lors de nos précédentes recherches (Chapitre II), nous avons d'abord expérimenté le couplage dans les conditions décrites pour la série mono-pyridopyrazolopyridazine. Un premier essai, mené selon l'entrée 1, après 30 min d'irradiations micro-onde à 120 °C, ne permet pas la formation de la liaison C-C, la totalité du thioéther **110** étant récupéré (Tableau 25, entrée 1).

Tableau 25. Couplage de Suzuki mettant en jeu le précurseur **110**



Entrée	Conditions	Rdt (%)
1	<i>p</i> -tolylB(OH) ₂ (1.2 éq.), DME/H ₂ O(2/1), Na ₂ CO ₃ (2 éq.), Pd(PPh ₃) ₄ (5% mol), 30 min, M.O., 120°C	-
2	<i>p</i> -tolylB(OH) ₂ (1.1 éq.), 1,4-dioxane/H ₂ O (4/1), Na ₂ CO ₃ (3 éq.), PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ (10% mol), 1 h / M.O., 150 °C	-
3	<i>p</i> -tolylB(OH) ₂ (1.1 éq.), 1,4-dioxane, K ₂ CO ₃ (2 éq.), Pd(OAc) ₂ /Xantphos(10%/20% mol), 1 h / M.O., 150° C	63

- totalité de **110** récupéré en fin de réaction

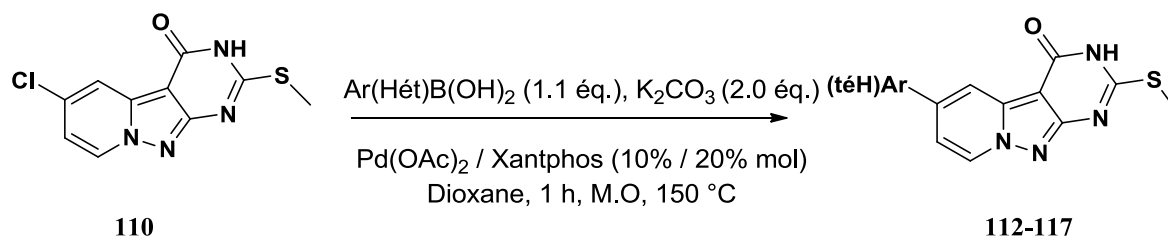
D'autre part, le résultat observé lors de notre première tentative d'arylation directe *via* l'activation par le PyBrOP, nous a incités à utiliser de nouveau les conditions décrites dans le schéma 93. Ce test s'est traduit par un échec, et la totalité de substrat de départ a été recouvrée (Tableau 25, entrée 2). Ceci reconforte notre première hypothèse au sujet de la formation du composé **111**. Plausiblement, dans ces conditions d'arylation c'est l'atome de chlore du dérivé après activation qui se déplace et non celle de substrat initial **110** (Schéma 94). Nous nous sommes par la suite posés la question de savoir si ce manque de réactivité était du à la source palladiée utilisée ce qui nous a conduit à tester le système catalytique XantPhos/Pd(OAc)₂. La réaction a donc été entreprise dans le dioxane sous irradiations micro-ondes à 150 °C en utilisant le carbonate de potassium comme base (Tableau 25, entrée 3).¹⁶¹ Avec ce système, le composé de monocouplage est isolé avec un bon rendement de 63%.

¹⁶¹ C. Copin, N. Henry, F. Buron, S. Routier, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3079.

Chapitre V : Synthèse et réactivité de la 6-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

Poursuivant l'investigation, et afin de valider cette démarche, nous avons envisagé d'appliquer ces conditions à différents acides (hét)aryles boroniques, les résultats de cette étude sont regroupés dans le tableau 26 :

Tableau 26. Exemplification de la réaction de Suzuki Miyaura en position C-6 de **110**



Entrée	Structure	Composé	Rdt(%) ^b
1		112	63
2		113	73
3		114	68
4		115	70
5		116	66
6		117	56

^b Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice.

Les résultats de ce couplage se sont révélés satisfaisants. En effet, sans qu'il y ait eu besoin d'optimiser les conditions réactionnelles, la majorité des substrats engagés ont fourni les produits de couplage avec de bons rendements oscillant entre 56 et 73%. Dans tous les cas la

conversion est totale, la baisse de rendement notée est essentiellement due aux difficultés rencontrées avec ce type de structure lors des purifications sur colonne de silice.

En revanche, la vraie limitation observée concerne nos tentatives d'introduction de groupements hétéroaryliques tels que les motifs 3-pyridinyle, 5-MeO-2-pyridinyle et 2-thiényl, motifs pour lesquels tous nos essais se sont soldés par des échecs.

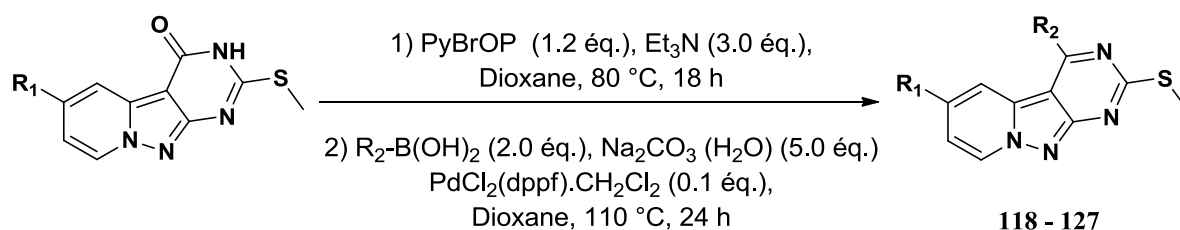
Afin de faire face aux limitations constatées, des changements de conditions opératoires devraient être envisagées notamment en ayant recours à un couplage de type Stille. Par manque de temps, nous nous sommes contentés de cette chimiothèque de composés monoarylés en C-6 pour accéder à de nouvelles charpentes de pyridopyrazolopyrimidinique C-6 et C-4-arylées.

III. 3. Arylation directe de la position C-4 des dérivés C-6 arylés au moyen du PyBrOP :

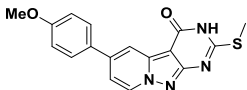
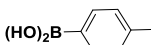
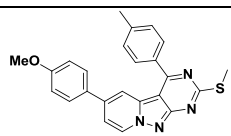
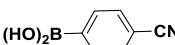
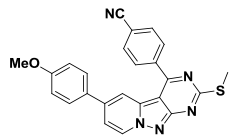
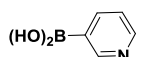
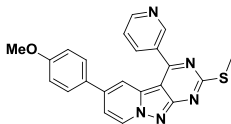
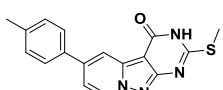
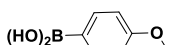
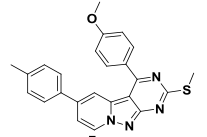
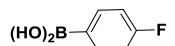
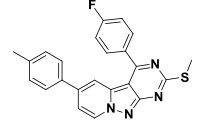
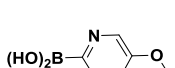
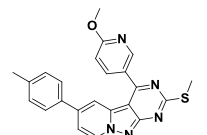
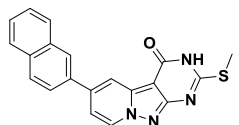
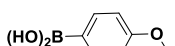
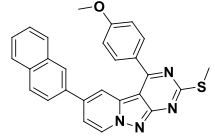
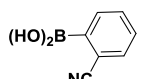
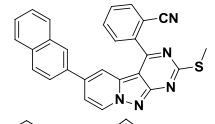
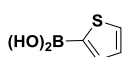
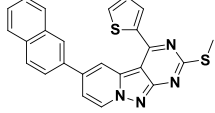
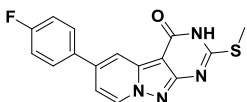
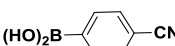
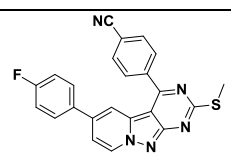
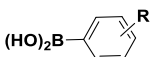
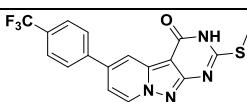
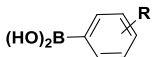
Après avoir introduit régiosélectivement un groupement aryle en position C-6 de notre charpente hétérocyclique, l'arylation directe par le biais de PyBrOP de la position C-4 de différentes pyridopyrazolopyrimidines 6-arylées a été entreprise. Ainsi, afin de valider une seconde fois cette stratégie, nous avons appliqué les conditions opératoires précédemment établies en série biarylée au départ des pyridopyrazolopyrimidines (*cf.* Chapitre IV).

Rappelons que la séquence réactionnelle met en jeu 1,2 éq. d'agent activateur (PyBrOP) et 3 éq. de Et₃N. Après activation des précurseurs engagés, l'acide boronique, le carbonate de sodium et le PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ sont ajoutés pour fournir les composés de couplages souhaités. L'exemplification s'est alors portée sur l'introduction de divers partenaires de couplages: motifs aryliques appauvris ou riches en électrons ainsi que des entités hétéroaryliques.

Tableau 27. Exemplification de l'arylation directe au départ des dérivés C-6 substitués



Chapitre V : Synthèse et réactivité de la 6-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':5,1]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

Entrée	Substrat de départ	(Hét)ArB(OH) ₂	Produit	Rdt(%) ^a (MP%) ^b
1	 113		 118	78
2			 119	70
3			 120	36 (46)
4	 112		 121	55
5			 122	47 (28)
6			 123	64
7	 115		 124	63
8			 125	61
9			 126	52
10	 116		 127	40 (21) 33 ^c
11		 R = H, 4-CH ₃ O, 4-CH ₃ CO ₂		ND
12	 117	 R = H, 4-CH ₃ O		ND

a) Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice.

b) Quantité de matière première recouvrée

c) Dégradation de milieu réactionnel (72 h).

ND : non détecté, seul le produit de départ est récupéré

Dans un premier temps, nous avons porté nos investigations sur les deux précurseurs **112** et **113** qui, rappelons le, sont tous deux porteurs d'un groupement électro-donneur.

Au départ du substrat **113**, le couplage a été effectué avec les acides 4-tolylphényle, 4-cyanophényle, et 3-pyridinyle boroniques, et les rendements en produits isolés sont respectivement de 78%, 70% et 36% (Tableau 27, entrées 1, 2 et 3). En effet, dans le cas de l'acide 3-pyridinylboronique la conversion n'est pas totale, 46% de **113** étant récupérés. A mentionner qu'une prolongation du temps de réaction s'est révélée sans intérêt puisque n'entraînant aucune amélioration.

Les mêmes observations sont dressées avec le substrat **112**, l'arylation directe se révélant favorable lors de l'emploi d'un groupement arylique électro-donneur tel que le 4-méthoxyphényle (Tableau 27, entrée 4). En outre, l'utilisation d'une pyridine activée avec également un groupement donneur comme le méthoxy permet d'isoler le dérivé de couplage **123** avec un bon rendement de 64%.

L'insertion d'un groupement avec un atome de fluor en position *para* s'est quant à elle montrée moins évidente puisque la réaction nécessite 48 heures de réaction au lieu de 24 heures pour isoler seulement 47% de produit de couplage.

Afin d'explorer plus encore la démarche, celle ci a été menée au départ du composé **115**, ce qui conduit dans tous les cas aux produits de couplages avec des rendements satisfaisants.

Pour achever le travail, nous avons voulu examiner la compatibilité de la réaction en partant de composés **116** et **117** dont le motif aryle est substitué par des groupements électro-attracteurs. Toutefois, seul l'essai avec l'acide 4-cyanophénylboronique a permis l'accès au dérivé **127** avec un rendement moyen de 40%. Afin de rendre la réaction totale nous avons réalisé la séquence sur une période réactionnelle plus longue, malheureusement, l'accroissement du temps n'a entraîné que la dégradation du milieu.

Le changement de partenaire de couplage s'est révélé sans intérêt puisque dans tous les essais menés aucun dérivé né du couplage n'a été observé et encore une forte dégradation a été notée (Tableau 27, entrée 11). Le même phénomène est observé lorsque le dérivé **117** est employé, et toutes nos tentatives, se sont soldées par des échecs.

Vu les résultats acquis, nous pouvons conclure que le caractère électronique des entités aryliques en position C-6 influe sur la réactivité de la position C-4 et que, pour le bon

fonctionnement de la séquence, la présence des substituants de type électrodonneurs (par effet mésomère ou inductif) est primordiale.

III. 4. Réactivité de la position C-2 vis-à-vis du couplage de Liebeskind-Srogl

En raison des premiers résultats obtenus (Chapitre IV), nous pouvons espérer que la méthode de Liebeskind-Srogl soit applicable aux dérivés de bisarylation, à savoir les substrats **118**, **123** et **124**, dans l'idée de construire diverses structures de composés trisubstitués originaux (Figure 41).

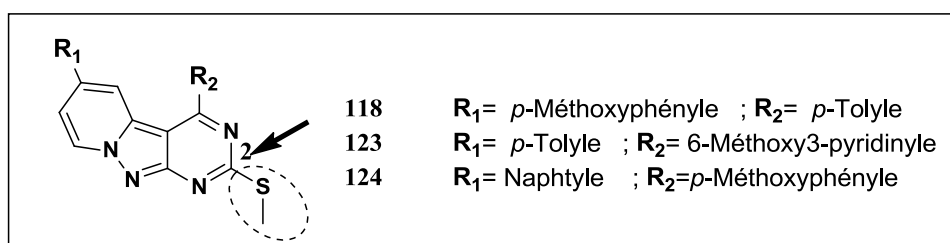


Figure 41.

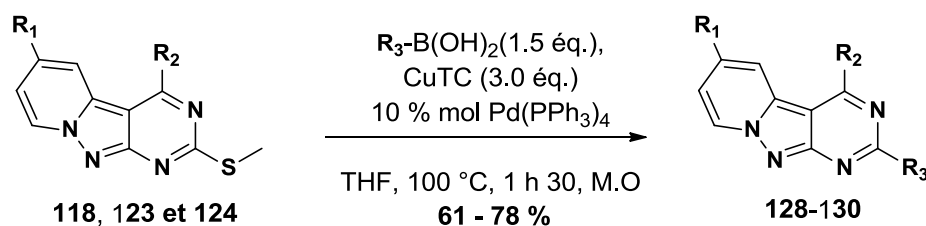
Comme prévu, la réactivité des trois thioéthers **118**, **123** et **124** est alors étudiée vis-à-vis de couplage du Liebeskind-Srogl, en présence d'acides boroniques de natures différentes afin d'atteindre le plus de diversité possible.

La séquence a tout naturellement été conduite dans les mêmes conditions que celles utilisées dans le précédent chapitre. A notre grande satisfaction, le premier essai mené sur le dérivé **118** en présence de l'acide 2-méthyl-5-pyridinyl boronique a permis d'isoler le produit de couplage **128** avec un bon rendement de 78% (Tableau 28, entrée 1).

En changeant à la fois de précurseurs de départs (**123** et **124**) et, les partenaires de couplages, les tricycles tri-substitués **129** et **130** sont aisément isolés avec des rendements respectifs de 70% et 61%.

En définitive, grâce à cette dernière technique, d'originaux tricycles diversement fonctionnalisés ont pu voir le jour. Par ailleurs, ces résultats initiaux sont certes insuffisants, mais laissent présager beaucoup de possibilités de fonctionnalisation ultérieures.

Tableau 28.



R_1, R_2, R_3 = Aryle et / ou (Hét)aryle

Entrée	Produit de départ	(Hét)ArylB(OH) ₂	Produit	Rdt(%) ^a
2	 118		 128	78
1	 123		 129	70
3	 124		 130	61

^a Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice.

Conclusion :

Au fil de ce chapitre nous avons rapporté la synthèse et l'étude de réactivité de la 6-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one **110**. Cette dernière étant accessible en reprenant la même séquence que celle optimisée au chapitre IV, nous avons pu accéder sans difficulté au motif tricyclique désiré. A noter que, de tous les intermédiaires nécessaires à cette étude, le seul qui ait posé de réelles difficultés est le 4-chloro aminopyridinium **103** de départ. Cette étape initiale s'avérant délicate, il serait intéressant de réaliser des travaux ultérieurs d'optimisation afin d'apporter des améliorations.

Par ailleurs, une première arylation chimiosélective en position C-6 a été effectuée par un couplage de Suzuki Miyaura. Les dérivés résultants ont été sujet d'une seconde arylation directe assistée au PyBrOP ce qui a permis l'accès à un large panel d'entités C-6 et C-4 bis-(Hét)arylées.

Enfin, ces travaux ont été complétés par l'étude de réactivité de la position C-2 et le déplacement de la chaîne S-méthyle a été réalisé selon un couplage de Liebeskind-Srogl générant les produits de trisubstitution avec de bons rendements.

Conclusion générale et perspectives

Conclusion :

Depuis plusieurs années, notre groupe de recherche s'intéresse à la conception et la mise au point de méthodologies de synthèse permettant de générer de nouvelles familles d'hétérocycles dotés d'applications potentielles dans de nombreux domaines. Les recherches que nous menons ont comme objectif principal la préparation de deux nouvelles séries hétérotricycliques rarement évoquées dans la littérature, à savoir les pyridopyrazolopyridazines et pyridopyrazolopyrimidines.

Dans la première partie de ce mémoire nous nous sommes intéressés au noyau pyridopyrazolopyridazinique dont la préparation du synthon clé est effectuée en 4 étapes selon la séquence réactionnelle suivante: (i) une cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'iodure d'aminopyridinium et le DMAD, (ii) une réaction du diester avec l'hydrazine, (iii) une cyclisation en milieu acide, (iv) une réaction de chloration. Cette voie nous a fourni, pour la première fois, un synthon à deux sites potentiellement modulables. Ce synthon, une fois isolé, est ensuite soumis à une série de couplages catalysés au palladium (de type Suzuki-Miyaura et Buchwald-Hartwig) et à des S_NAr , ces séquences permettant d'accéder à plusieurs chimiothèques inédites de pyridopyrazolopyridazines monoaminées, diarylées et aminoarylées (Figure 42).

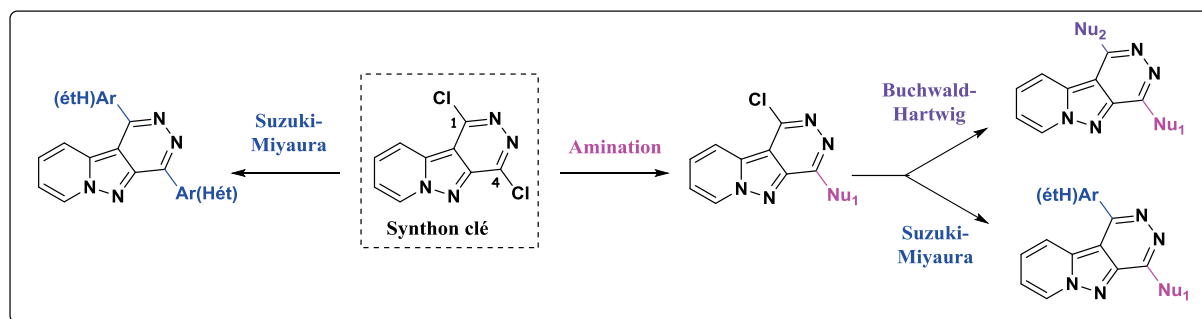


Figure 42. Récapitulatif des travaux réalisés sur les pyridopyrazolopyridazines

En série pyridopyrazolopyrimidine, nous avons mis à profit l'expérience du laboratoire pour réaliser la synthèse de nombreux analogues de pyrimidinediones au départ d'hémiesters hétérocycliques. La mise en œuvre d'un tel processus nous a permis de développer une nouvelle voie pour la préparation d'une série de molécules pyrazolopyridiniques à partir de l'iodure d'aminopyridinium commercial. Ces entités bicycliques ont par la suite servi de précurseurs pour accéder aux pyridopyrazolopyrimidinediones *N*-3 substituées (Figure 43).

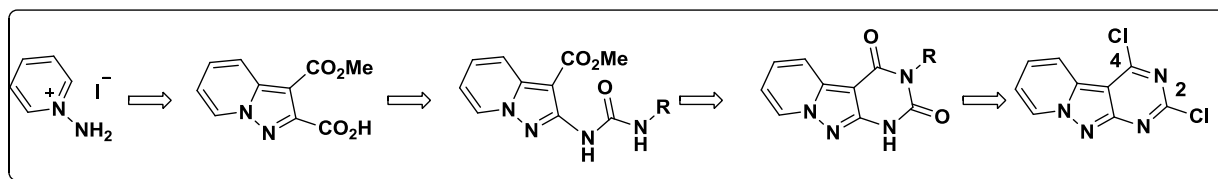


Figure 43.

Dans le cadre de ce travail, nous avons également préparé le dérivé 2,4-dichloropyridopyrazolopyrimidinique (Figure 43), l'examen de la réactivité de cette entité vis-à-vis des réactions de couplage palladiés et des S_NAr a été entrepris. L'ensemble des essais menés se sont avérés inutiles vu l'absence de régiosélectivité entre les deux atomes de chlores substitués en positions C-2 et C-4.

Lors du quatrième chapitre, nous nous sommes concentrés sur l'élaboration d'une nouvelle entité permettant de différencier, cette fois-ci, les deux sommets 2 et 4 de façon chimiosélective. Pour ce faire, nous avons mis en place une nouvelle séquence efficace au départ du 2-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate de méthyle. Un effort particulier a été consacré à l'optimisation de l'ensemble des étapes mises en œuvre lors de cette approche, ce qui nous a permis de concevoir le tricycle 2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one désiré **A** (Figure 44).

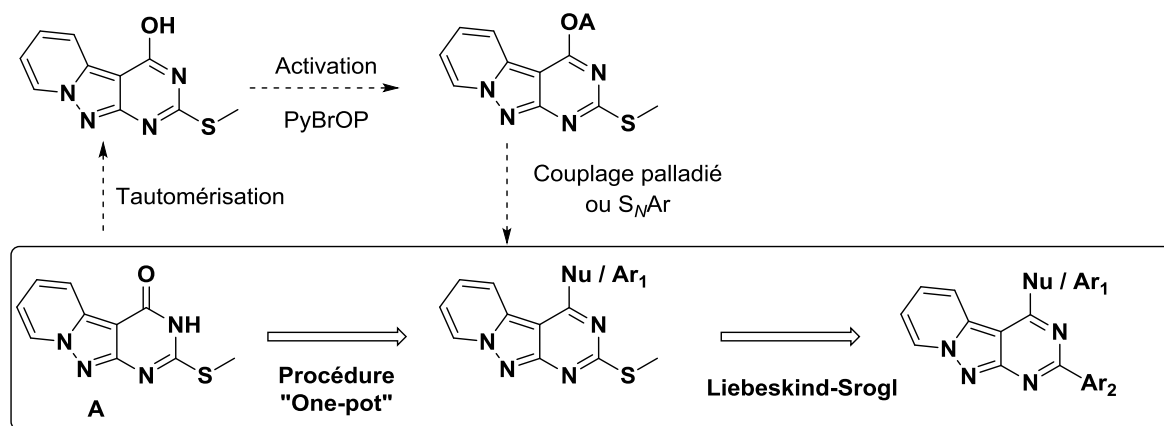


Figure 44.

Ayant en notre possession le dérivé **A**, le défi de distinguer les différents centres réactifs de ce dernier a été relevé avec succès et ce, en réalisant deux fonctionnalisations successives de façon orthogonale selon différentes méthodologies : (i) S_NAr ou arylation palladocatalysée (activation de liaison C-OH par le biais d'un sel de phosphonium), (ii) arylation *via* la procédure de Liebeskind-Srogl (Figure 44).

Cette étude a été achevée par la synthèse de la 2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine et ce, *via* une déhalogénéation pallado-catalysée de la 4-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (Figure 45).

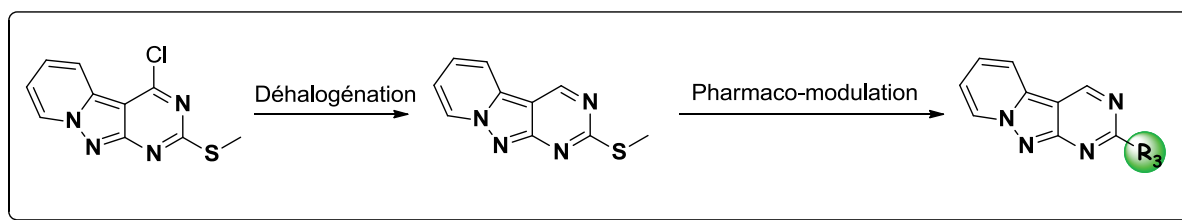
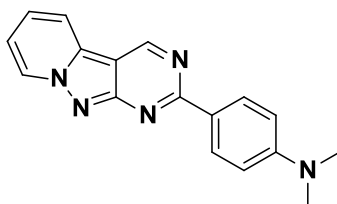


Figure 45.

Au départ du synthon ainsi élaboré, seul le composé **100** a été synthétisé et testé biologiquement avec pour cible l'inhibition de l'agrégation de l'alpha-synucléine. Au vu des premiers résultats biologiques forts encourageants (inhibition de l'ordre du nanomolaire), nous envisageons d'exploiter et d'approfondir ces travaux, ouvrant ainsi la voie vers de nouvelles molécules potentiellement actives (Figure 46).



Composé 100

Figure 46.

Pour achever nos travaux, nous avons comme projet de synthétiser un nouvel hétérocycle **B** possédant trois sites nettement différenciables. Pour ce faire, nous nous sommes particulièrement intéressé à l'extention de la précédente voie de synthèse en partant, cette fois ci, de l'iodure de 4-chloro aminopyridinium ce qui permet d'accéder à un dérivé trois fois substituable à savoir la 6-chloro-2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one **B** (Figure 47).

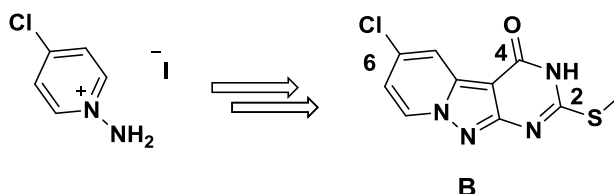


Figure 47.

Par la suite, nous avons repris et étendu les techniques de fonctionnalisation étudiées ce qui a permis l'accès à de nouveaux systèmes polyhétérocycliques bâtis sur une charpente pyridopyrazolopyrimidinique (Figure 48).

Nous avons donc, dans un premier temps, adopté une stratégie de fonctionnalisation par couplage de Suzuki-Miyaura position C-6. Puis, quelques précurseurs C-6-arylés ont fait l'objet d'une seconde arylation par le biais d'activation de carbonyle par le PyBrOP en position C-4 du cycle pyridopyrazolopyrimidine. Cette méthodologie inédite nous a fourni, pour la première fois, une chimiothèque de composés à structure pyridopyrazolopyrimidinique bis-arylés (Figure 48).

Enfin, quelques dérivés issus de la bis-arylation ont servi de précurseur pour produire d'intéressantes charpentes trisubstituées. N'ayant pas eu le temps d'étudier le champ d'application de cette séquence, l'exmplification de ce modèle s'avère très nécessaire.

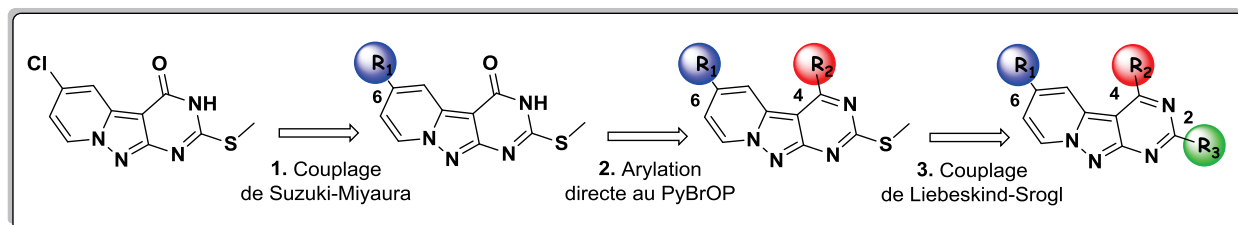


Figure 48.

Perspectives :

Les objectifs, que nous nous sommes fixés, au tout début de ce projet, ont été pleinement remplis, ouvrant ainsi la voie à de nombreuses perspectives :

➤ En série pyridazinique :

Il serait intéressant pour nous de tirer profit de la bonne réactivité de l'hémiester **37** en réalisant une acylation de Friedel-Crafts au départ de différents dérivés aromatiques, acylation qui conduit à l'entité **C** substituée par un groupement cétoaryle en position 4 (Schéma 94). L'entité **C** ainsi générée est ensuite cyclisée au moyen de l'hydrazine, ce qui devrait permettre l'exploration entière de l'espace chimique du tricycle résultant.

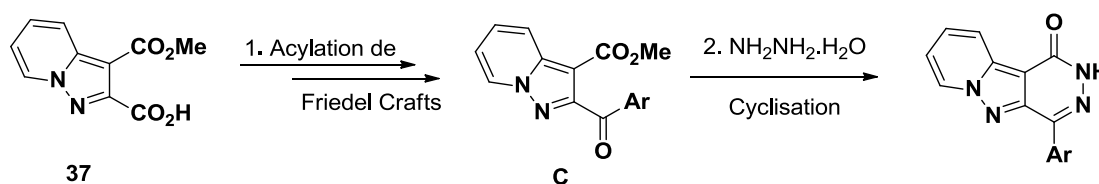


Schéma 94.

➤ En série pyrimidinique :

Grâce aux différentes méthodologies développées au cours de ce travail, la construction de nouveaux dérivés à noyau pyridopyrazolopyrimidine central mono- ou bis-arylé sur les différents sommets C-4 et C-6 peut être envisagée. Il est, en effet, possible d'accéder au deux dérivé **B₁** et **B₂** par désulfuration de **69** et **110**, ou par simple modification réalisée en amont lors de la construction du tricycle au départ des aminoesters **63** et **107** (Schéma 95).¹⁶²

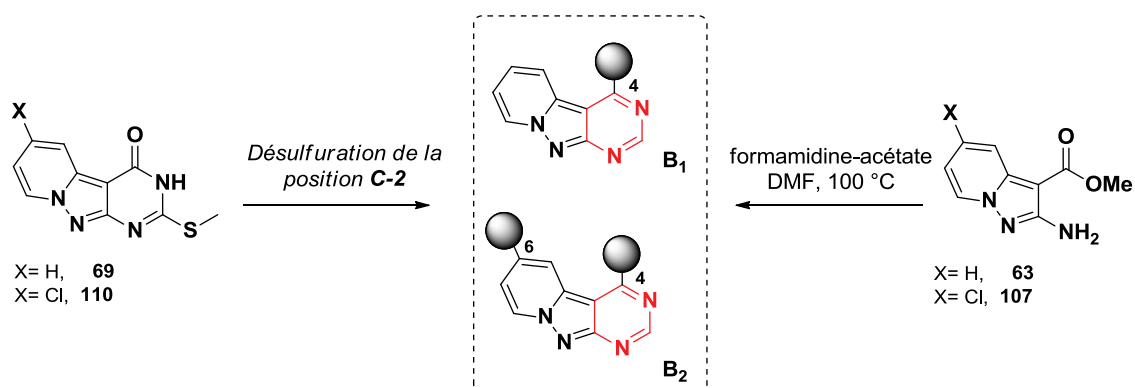


Schéma 95.

Nous pouvons également valoriser les produits C-6 arylés, issus d'un premier couplage de Suzuki en position C-6. En effet, la pallado-déhalogénéation en position C-4 permet d'aboutir au tricycle **B₃** doté d'une géométrie spéciale susceptible d'engendrer d'intéressantes interactions vis-à-vis d'une cible spécifique (Schéma 96).

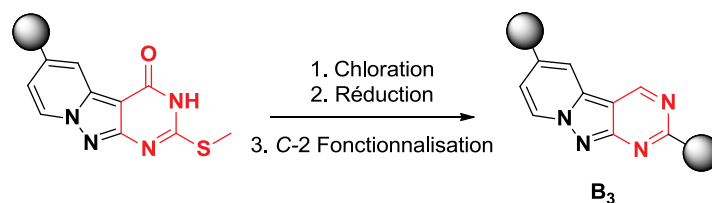


Schéma 96.

De part les plusieurs pistes à exploiter sur la synthèse de ces molécules jusque la peu étudiées, il reste encore un grand travail de pharmacomodulation pouvant s'annoncer extrêmement prometteur pour l'édification de nouvelles plateformes moléculaires diversement substituées.

¹⁶² M. M. Hamed, D. A. Abou El Ella, A. B. Keeton, G. A. Piazza, M. Engel, R. W. Hartmann, A. H. Abadi, *Med. Chem. Comm.* **2013**, 4, 1202.

Partie expérimentale

CONDITIONS GENERALES

I. INDICATIONS GENERALES

I.1. Réactifs et solvants :

- Tous les réactifs et solvants ont été préparés par Sigma-Aldrich, Acros Organics, Alfa Aesar, Frontier Scientific, et Appollo Scientific.
- Le tétrakis (triphenylphosphine) palladium(0) fut préparé d'après la méthode décrite dans la littérature,¹⁶³ Les autres produits étaient commercialement disponibles.
- Les solvants utilisés sont de qualité HPLC p.a. sauf indication contraire. Les réactions nécessitant un solvant anhydre étaient distillées selon les procédés suivants:¹⁶⁴
 - Le toluène, le tétrahydrofurane sur sodium et benzophénone,
 - Le dichlorométhane sur hydrure de calcium,
 - le DMF est conservé sur tamis moléculaire 3 Å.

I. 2. Appareillage et outils d'analyses :

Les expériences sous irradiation micro-ondes sont effectuées sur un appareil Biotage Initiator sous contrôle de température seulement (Puissance maximum : 400 W, Pression maximum 22 bar).

Les spectres infra-rouge (**IR**) 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} .

¹⁶³ D. Coulson, *Inorg. Synth.* **1972**, 13, 121.

¹⁶⁴ D.D. Perrin, W.L.F. Armarego, in *Purification of laboratory chemicals*, 3rd ed., Pergamon Press, Sydney, **1988**, 391

Les spectres de masse à haute résolution (**HRMS**) sont réalisés sur un spectromètre de masse de type Burker maXis au sein de plateforme « fédération de recherche » entre l'ICOA et le CBM.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) sont réalisés sur un appareil Bruker Advance DPX250 (250 MHz pour le ^1H et 62,9 MHz pour le ^{13}C) ou de type Bruker Advance 400 (400 MHz pour le ^1H et 100,6 MHz pour le ^{13}C).

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

➤ Pour le proton:

- Au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutéré (CDCl_3).
- Signal du solvant résiduel (2,50 ppm) dans le $\text{DMSO}-d_6$.

➤ Pour le carbone:

- CDCl_3 (raie centrale à 77,16 ppm).
- $\text{DMSO}-d_6$ (raie centrale à 39,52 ppm).

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

Les analyses radiocristallographiques ont été réalisées dans le Laboratoire de Pharmacochimie des Professeurs Jean-Michel Léger et Christian Jarry de l'Université Victor Segalen de Bordeaux II.

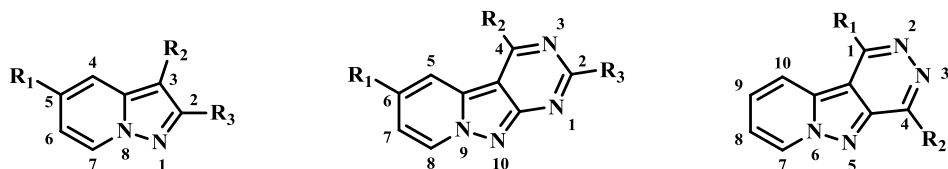
Les points de fusions (**F**) sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi SMP-20 et ne sont pas corrigés.

Le suivi des réactions est réalisé par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des feuilles d'aluminium couvertes de gel de silice Merck 60 F₂₅₄ (épaisseur 0,2 mm). La révélation a été réalisée sous lampes ultra-violet à 254 nm.

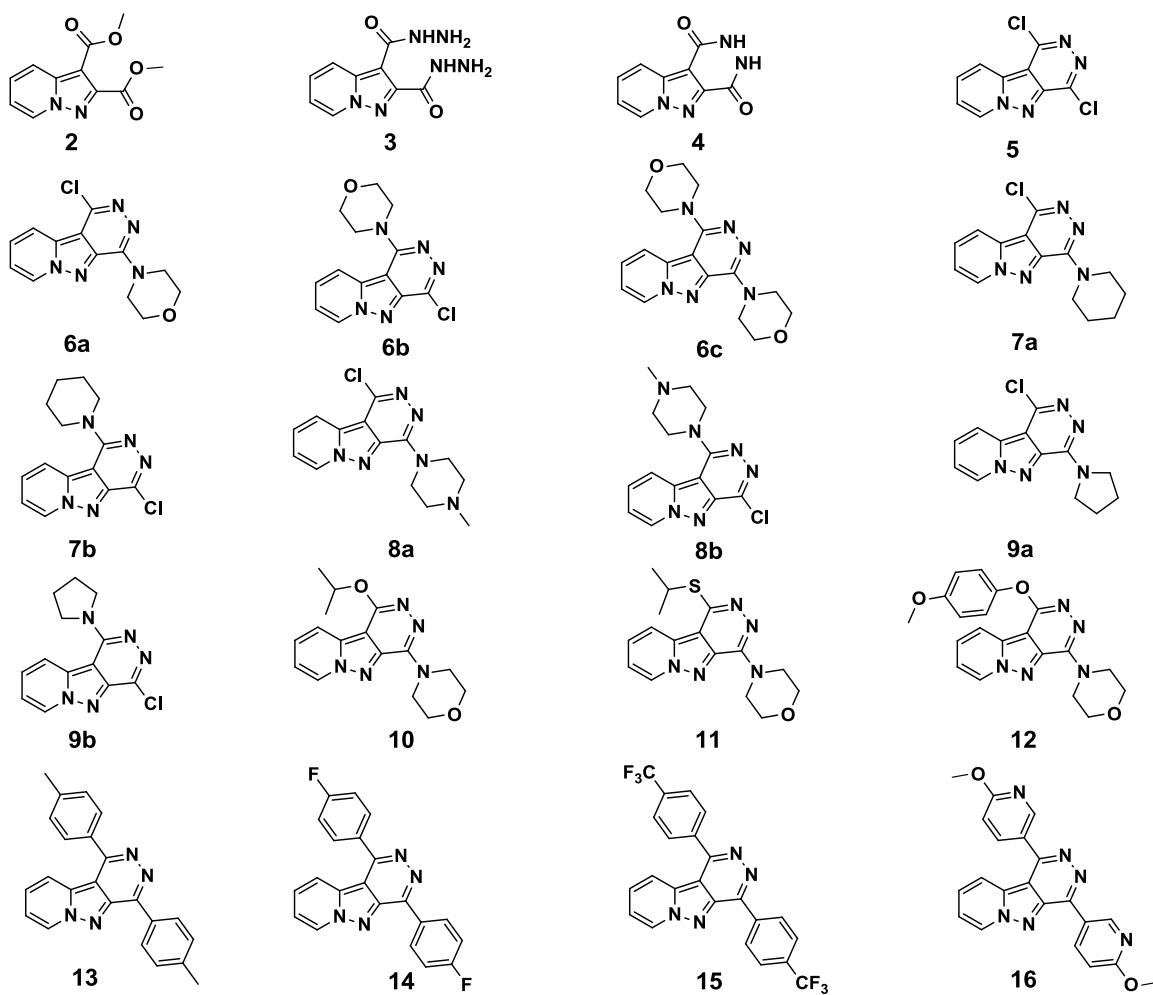
Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 μm (230- 400 mesh).

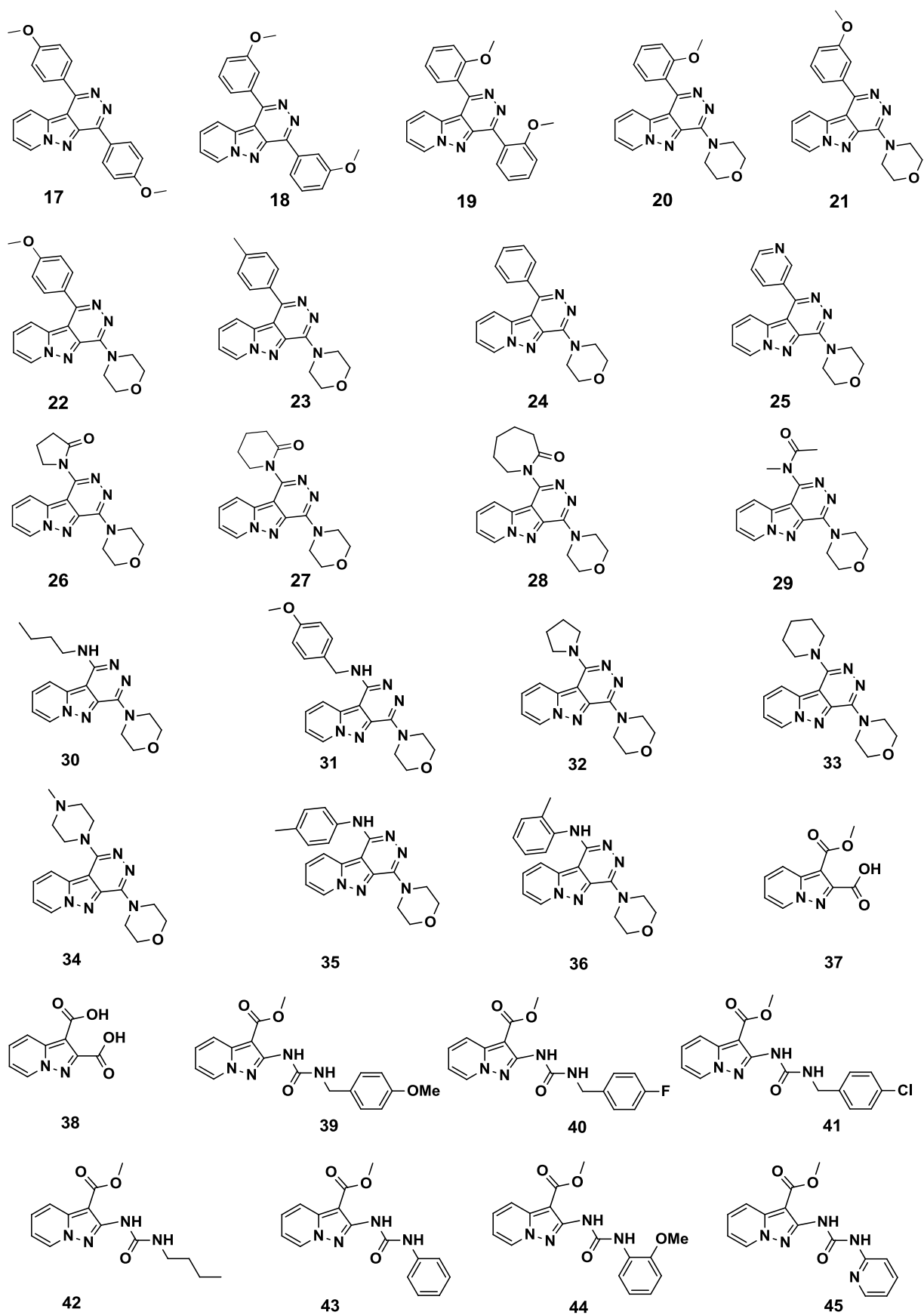
I. 3. Nomenclature des composés

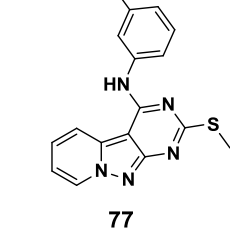
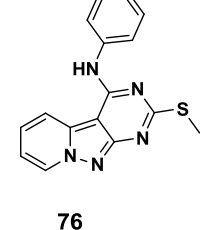
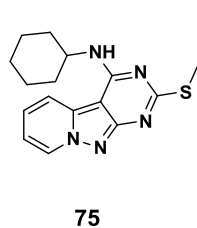
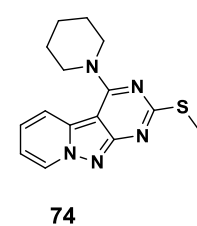
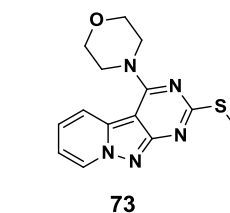
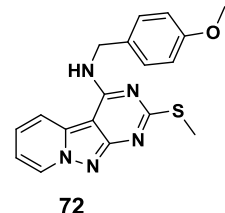
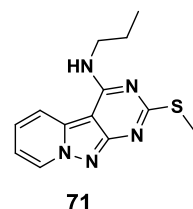
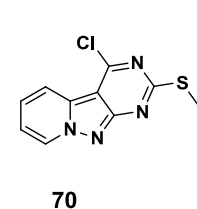
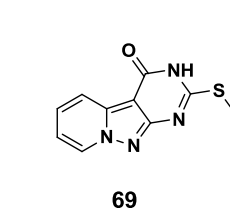
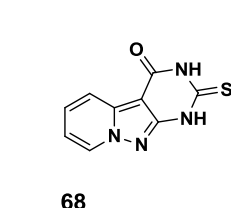
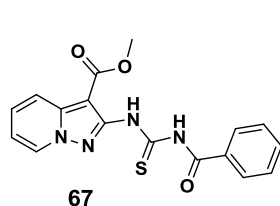
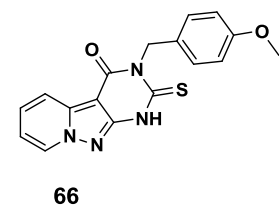
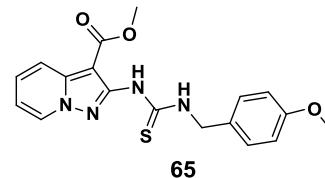
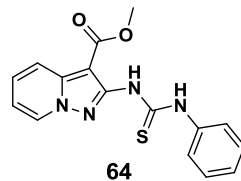
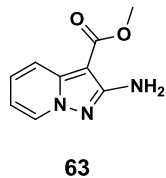
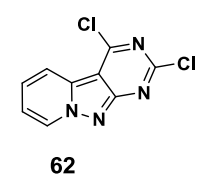
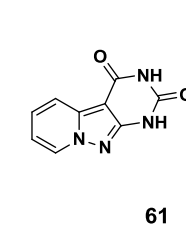
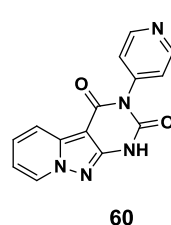
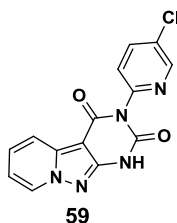
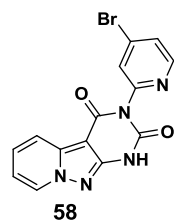
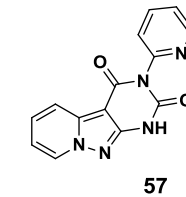
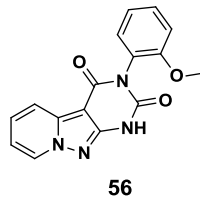
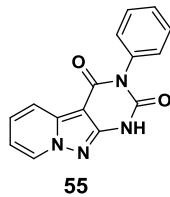
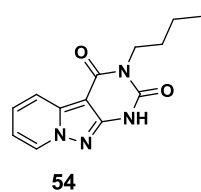
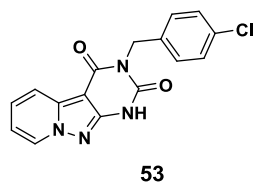
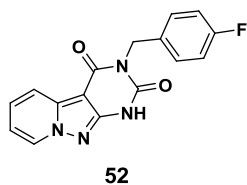
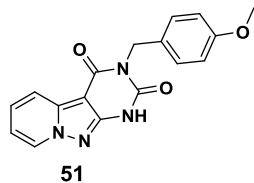
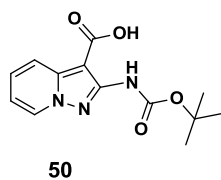
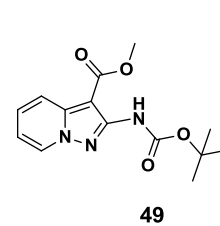
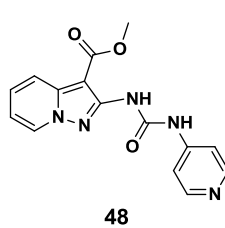
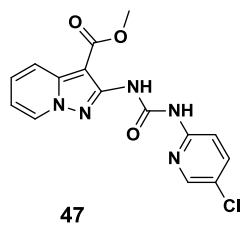
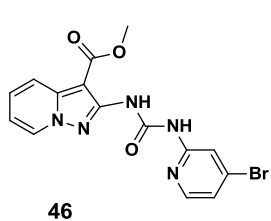
La numérotation adoptée pour la partie expérimentale est illustrée sur la figure ci-dessous :

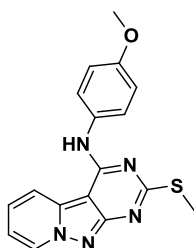


II. RECAPETULATIF DES PRODUITS

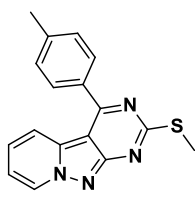




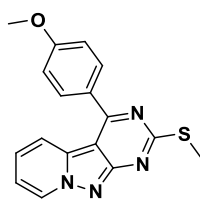




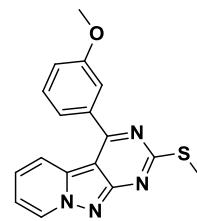
78



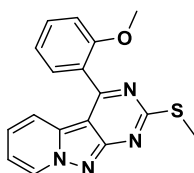
79



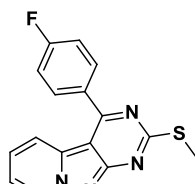
80



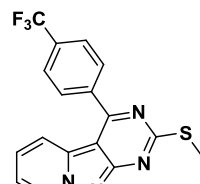
81



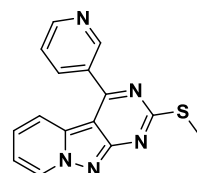
82



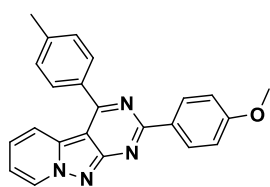
83



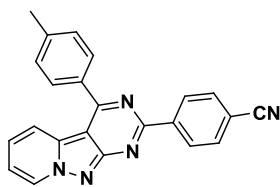
84



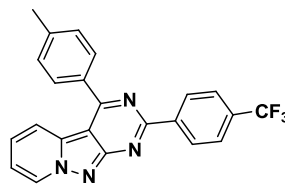
85



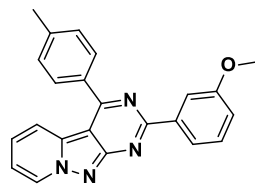
86



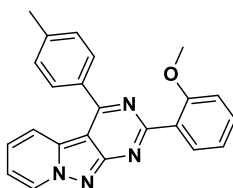
87



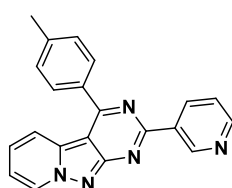
88



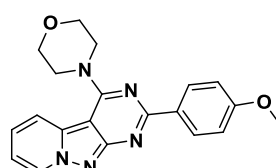
89



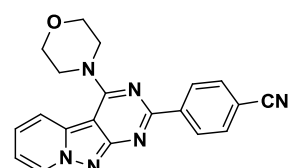
90



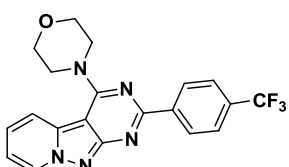
91



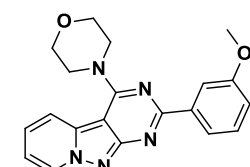
92



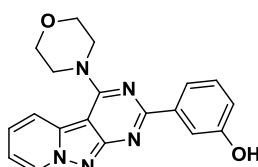
93



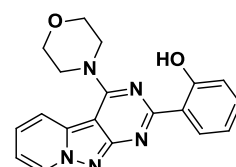
94



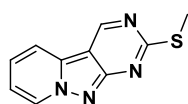
95



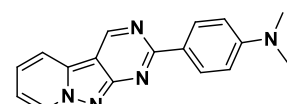
96



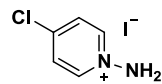
97



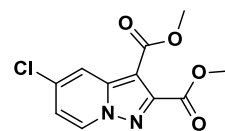
98



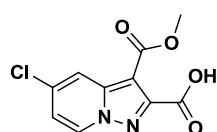
99



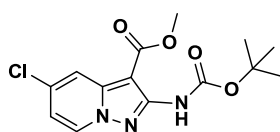
101



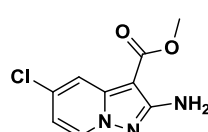
102



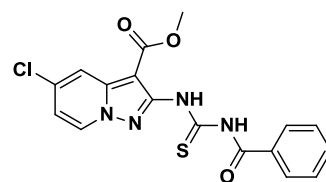
105



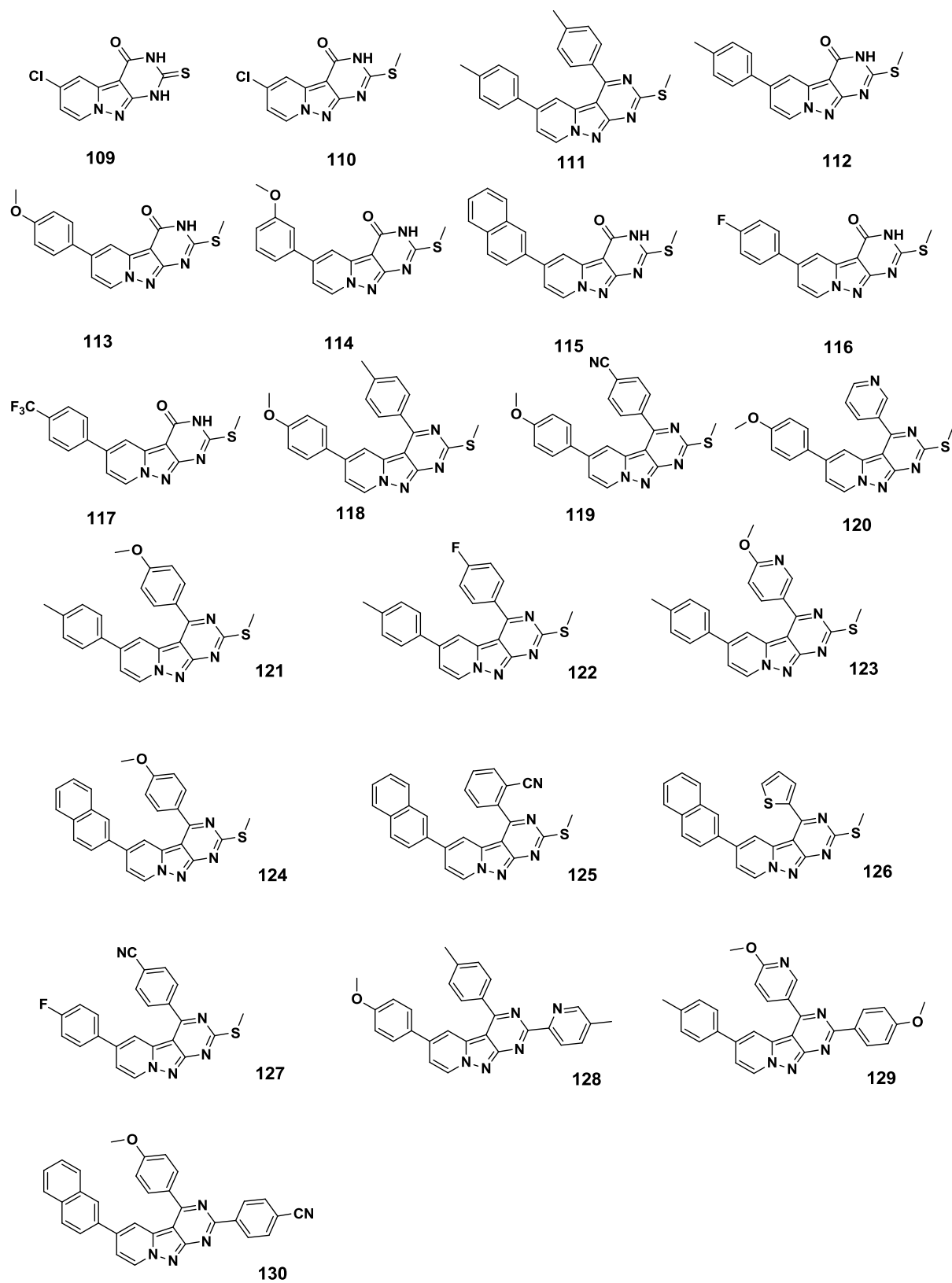
106



107



108



III. PREPARATION ET CHARACTERISATION

Products of Chapter II

General procedure A: Synthesis of (Arylamino) chloropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine:

To a solution of compound **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) in 1,4-dioxane (10 mL) was added the amine (0.95 eq.), NaH (9 mg, 0.41 mmol, 1.05 eq.). The reaction was refluxed for 4 h. The mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. After extraction with CH₂Cl₂ (3×10 mL), the combined organic layers were dried with (MgSO₄) and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified by column chromatography on silica gel to afford the desired compounds.

General procedure B: Synthesis of (Alkyl-thio or Alkyl-oxy) 4-morpholino-pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine:

To an argon degassed solution of **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) in DMF (5 mL) were successively added into a 2–5 mL microwave vial the desired nucleophile (1.7 mmol, 10.0 eq.), and NaH (40 mg, 1.7 mmol, 10.0 eq.). The resulting mixture was subjected to microwave irradiation at 160 °C for 2 h. Once the heating cycle was completed, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was diluted in CH₂Cl₂. The organic layers were washed with water, dried with anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography.

General procedure C for the Synthesis of 1,4-disubstituted pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine under Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Conditions:

Dichloride derivative **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.), K₂CO₃ (113 mg, 0.82 mmol, 2.0 eq.), the boronic acid, P(Cy)₃ (23 mg, 0.082 mmol, 0.2 eq.), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0.041 mmol, 0.1 eq.), and degassed toluene were subsequently added into a 2–5 mL microwave vial. The resulting mixture was heated at 110 °C under vigorous stirring for the desired time. At the end of the reaction, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic layers were dried over magnesium

sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel.

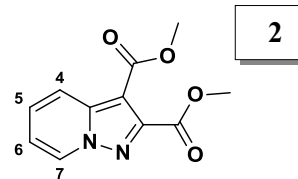
General Procedure D: Suzuki Coupling on 4-(1-chloropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-yl)morpholine **6a**:

Under argon, in a sealed vial, compound **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in a mixture of DME/H₂O (2/1 mL), and boronic acid (1.2 eq.), Na₂CO₃ (36 mg, 0.34 mmol, 2.0 eq.) and Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.0085 mmol, 0.05 eq.) were successively added. The reaction mixture was heated under microwave irradiation at 120 °C for 30 min. After cooling, water was added, and extractions were performed with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄ and filtered, and the solvent were removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography by using silica gel to afford the desired product.

General Procedure E for the Synthesis of 1,4-Disubstituted pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine under Buchwald-Hartwig Cross-Coupling Conditions:

- **Amination:** to an argon-degassed solution of **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) in toluene (3 mL) was added successively the amine (1.2 eq.), *t*-BuOK (28 mg, 0.255 mmol, 1.5 eq.), (±)- BINAP (10 mg, 0.017 mmol, 0.1 eq.), and Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.0085 mmol, 0.05 eq.). The resulting mixture was subjected to microwave irradiation at 160 °C for 2 h. Once the heating cycle was completed, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was diluted in CH₂Cl₂. The organic layers were washed with water, dried with anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by column chromatography (silica gel) to afford the desired compounds.
- **Amidation:** (**6a**, 50 mg, 0.17 mmol), Cs₂CO₃ (110 mg, 0.34 mmol, 2.0 eq.), the amide (1.2 eq.), Xantphos (9 mg, 0.017 mmol, 0.1 eq.), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0.0085 mmol, 0.05 eq.), and degassed toluene (3 mL) were subsequently added into a 2–5 mL microwave vial. The resulting mixture was subjected to microwave irradiation at 160 °C for 2 h. Once the heating cycle was completed, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was diluted in CH₂Cl₂. The organic layers were washed with water, dried with anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by column chromatography (silica gel) to afford the desired compounds.

Dimethyl pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2,3-dicarboxylate



C₁₁H₁₀N₂O₄
Molecular Weight: 234,21

Procedure: To a stirred solution of 1-aminopyridinium iodide **1** (1.0 g, 4.5 mmol, 1.0 eq.) in DMF (10 mL) were added K₂CO₃ (0.87 g, 6.3 mmol, 1.4 eq.) and dimethyl acetylenedicarboxylate (0.96 g, 6.7 mmol, 1.5 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 18 h. The solvent was evaporated in *vacuo*, the residue was purified by flash chromatography (PE–EtOAc, 8:2) to give **2** as yellow crystals (744 mg, 71%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, *J* = 6.8, H₇), 8.16 (d, *J* = 8.8, H₄), 7.45 (t, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.04 (t, *J* = 6.8, H₆), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.21 (CO), 162.56 (CO), 147.25 (Cq), 141.42 (Cq), 129.19 (CH₇), 127.93 (CH₄), 119.85 (CH₅), 115.15 (CH₆), 102.68 (Cq), 52.98 (CH₃), 51.68 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3111, 1730, 1685, 1484, 1364, 1213, 1079, 995, 814.

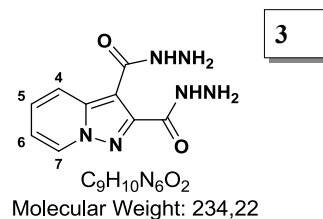
HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₁H₁₀N₂O₄: 235.0713, [M+H]⁺, found: 235.0716

R_f (PE/AcOEt, 8/2) 0.13

M.p 64 – 66 °C (Lit.^[44] 64–68 °C, Lit.^[43c] 57–57.5 °C)

All spectral data corresponded to literature values: [44],[43c]

Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2,3-dicarbohydrazide



Procedure: To a solution of diester **2** (1 g, 4.2 mmol, 1.0 eq.) in 20 mL of ethanol, hydrazine hydrate 99-100% (2.07 mL, 42 mmol, 10.0 eq.) was added and the reaction mixture refluxed for 5 hours. The solid that separated on cooling was collected by filtration, washed with water and dried to afford **3** (0.640 g, 64%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.17 (s, 1H, NH), 10.32 (s, 1H, NH), 8.75 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 8.48 (d, *J* = 8.8 Hz, H₄), 7.54 (t, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.22 (t, *J* = 6.8 Hz, H₆), 4.77 (s, 2H, NH₂), 4.59 (s, 2H, NH₂).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.0 (CO), 161.7 (CO), 143.55 (Cq), 142.4 (Cq), 129.4 (CH₂), 127.6 (CH₂), 120.7 (CH₄), 116.1 (CH₆), 105.0 (Cq).

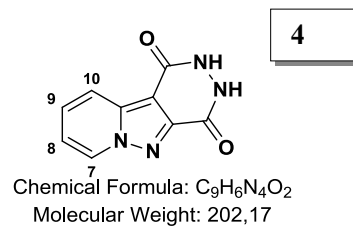
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3326, 3298, 1636, 1563, 1439, 1255, 1098, 952, 852, 796.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₉H₁₀N₆O₂: 235.0938 [M + H]⁺, found: 235.0940.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.5/0.5) 0.25

M.p 394 – 395 °C

2,3-Dihydropyrido[1',2':1,5]pyrazolo [3,4-*d*]pyridazine-1,4-dione



Procedure: (0.5 g, 2.1 mmol, 1.0 eq.) of **3** were suspended in 20 mL of water and the pH adjusted to 2 with 2N hydrochloric acid. The resulting mixture was refluxed for 6 hours on heating mantle during which time the pyridazinediones separated as white solids. The reaction mixture was cooled and the solid collected by filtration, washed with water until the washings were neutral, and dried to give **4** (0.383 g, 89%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.48 (s, 2H, 2×NH), 9.12 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, H₁₀), 7.75 (t, *J* = 8.8 Hz, H₉), 7.46 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₈).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.1 (CO), 156.75 (CO), 143.2 (Cq), 138.0 (Cq), 130.6 (CH₇), 128.5 (CH₉), 119.2 (CH₁₀), 117.9 (CH₈), 106.3 (Cq).

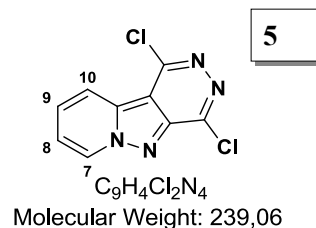
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3178, 2914, 1644, 1515, 1396, 1270, 1119, 951, 800, 759, 700, 642.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₉H₆N₄O₂: 203.0564 [M + H]⁺, found: 203.0565.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.5/0.5) 0.20

M.p 390 – 391 °C

1,4-Dichloropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine



Procedure: In sealed tube, a mixture containing compound **4** (0.1 g, 0.49 mmol, 1.0 eq.) and PCl_5 (412 mg, 2.0 mmol, 4.0 eq.) in POCl_3 (2 mL) was refluxed for 12 h, then cooled to r.t. Excess POCl_3 was evaporated, and the residue was neutralized with aq Na_2CO_3 soln and extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7) to afford **5** (0.083 g, 70%) as a yellow solid.

^1H NMR (250MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.48 (d, $J = 6.8$ Hz, H_7), 8.68 (d, $J = 8.8$ Hz, H_{10}), 8.08 (t, $J = 8.8$ Hz, H_9), 7.87 (t, $J = 6.8$ Hz, H_8).

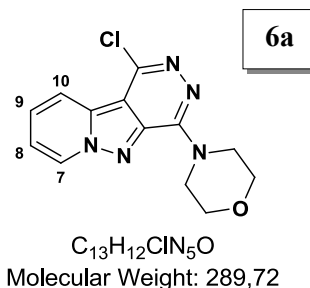
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3080, 2923, 2232, 1636, 1570, 1504, 1380, 1308, 1214, 1151, 1013, 911, 779, 696, 664.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_4$: 238.9886 $[\text{M} + \text{H}]^+$, found: 238.9887.

R_f (PE/AcOEt, 3/7) 0.50

M.p 270 – 271 °C.

4-(1-Chloropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-yl)morpholine



Procedure: Following the typical procedure **A** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and morpholine (34 mg, 0.39 mmol, 0.95 eq.), compound **6a** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a white solid (56 mg, 50%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H_7), 8.52 (dt, $J = 8.8, 1.2$ Hz, H_{10}), 7.67 (ddd, $J = 8.8, 7.2, 1.2$ Hz, H_9), 7.42 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H_8), 4.26-4.21 (m, $4H_{morph}$), 3.97-3.92 (m, $4H_{morph}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 150.9 (Cq), 141.1 (Cq), 139.5 (Cq), 134.5 (Cq), 129.3 (CH_7), 126.5 (CH_9), 119.95 (CH_{10}), 118.4 (CH_8), 110.18 (Cq), 66.9 ($2 \times CH_2$), 47.2 ($2 \times CH_2$).

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3062, 2980, 2850, 1638, 1546, 1422, 1317, 1250, 1154, 1112, 1027, 953, 885, 778, 758, 706.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{13}H_{12}ClN_5O$: 290.0803 $[M + H]^+$, found: 290.0806.

R_f (PE/AcOEt, 3/7) 0.30

M.p 252 – 253 °C

Table S1: Crystal data and structure refinement for **6a**.

Empirical formula	C ₁₃ H ₁₂ N ₅ OCl
Formula weight	289.73
Temperature/K	293
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	7.6620(7)
b/Å	9.3333(12)
c/Å	9.6307(5)
α /°	89.333(7)
β /°	69.804(5)
γ /°	75.283(7)
Volume/Å ³	622.96(11)
Z	2
ρ_{calc} /cm ³	1.545
μ /mm ⁻¹	0.310
F(000)	300.0
Crystal size/mm ³	0.15 × 0.15 × 0.1
Radiation	MoK α (λ = 0.71073)
2 Θ range for data collection/°	5.878 to 50.5
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -11 ≤ k ≤ 10, -10 ≤ l ≤ 11
Reflections collected	4819
Independent reflections	2198 [R _{int} = 0.0478, R _{sigma} = 0.0562]
Data/restraints/parameters	2198/0/182
Goodness-of-fit on F ²	1.064
Final R indexes [I ≥ 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0463, wR ₂ = 0.1285
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0497, wR ₂ = 0.1336
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.26/-0.28
CCDC number	1050093

Table S2: Hydrogen Bonds or Hydrogen bonds like interactions and Halogen – Halogen interactions for **6a**.

<i>Hydrogen bonds</i>					
D-H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
C8-H8	N3 ¹	0.93	2.44	3.347(2)	165.0
C7-H7	O1 ²	0.93	2.63	3.551(3)	170.5
C5'-H5'B	N5	0.97	2.23	2.998(3)	135.1
C6'-H6'B	N5 ²	0.97	2.69	3.588(3)	153.9
C2'-H2'A	O1 ³	0.97	2.79	3.418(3)	123.1
C3'-H3'B	O1 ³	0.97	2.81	3.471(3)	126.0
<i>Halogen – Halogen interactions^[6]</i>					
X1	X2	d(X-X) /Å		$\theta_1/^\circ$	$\theta_2/^\circ$
Cl1	Cl1 ⁴	3.495(1)		139.43(7)	139.43(7)

¹1+X,+Y,-1+Z; ²-X,3-Y,1-Z; ³-1-X,3-Y,2-Z; ⁴1-X,1-Y,1-Z

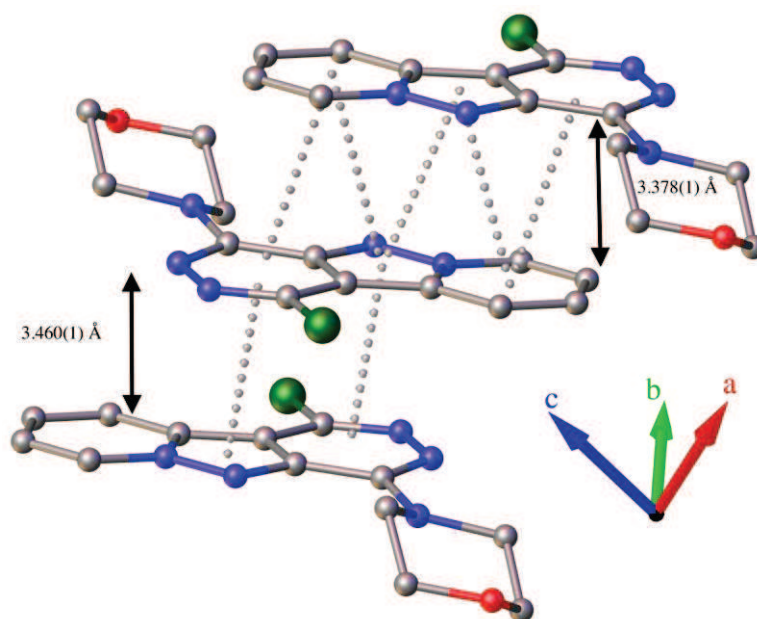
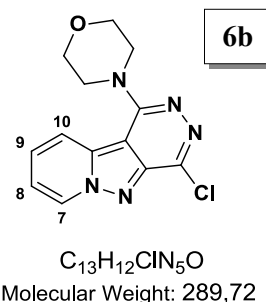


Figure S1: Crystal packing of compound **6a** along the $[2-30]$ lattice vector, showing the propagation of the π -stacking interaction along the $2a+c$ direction.

4-(4-Chloropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-1-yl)morpholine



Procedure: Following the typical procedure **A** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and morpholine (34 mg, 0.39 mmol, 0.95 eq.), compound **6b** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a white solid (21 mg, 19%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H_7), 8.03 (dt, $J = 8.8, 1.2$ Hz, H_{10}), 7.77 (ddd, $J = 8.8, 7.2, 1.2$ Hz, H_9), 7.51 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H_8), 4.05-4.01 (m, $4H_{morph}$), 3.68-3.63 (m, $4H_{morph}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 157.65 (Cq), 144.5 (Cq), 141.7 (Cq), 134.7 (Cq), 130.1 (CH_7), 127.2 (CH_9), 120.3 (CH_{10}), 118.4 (CH_8), 104.7 (Cq), 66.6 ($2 \times CH_2$), 50.0 ($2 \times CH_2$).

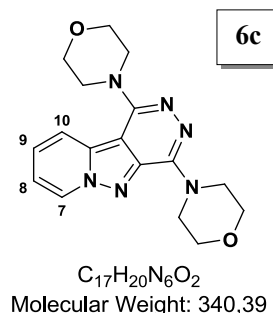
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3094, 2966, 2849, 1632, 1514, 1433, 1400, 1364, 1260, 1238, 1115, 1025, 891, 760, 630.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{13}H_{12}ClN_5O$: 290.0803 $[M + H]^+$, found: 290.0805.

R_f (PE/AcOEt, 3/7) 0.12

M.p 267-268 °C

4,4'-(Pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-1,4-diyl)dimorpholine



Procedure: Following the typical procedure **A** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and (71 mg, 0.82 mmol, 2 eq.) of morpholine during 12 h, compound **6c** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a white solid (121 mg, 85%). (This compound can also be prepared following the typical procedure **E**).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H_7), 8.05 (dt, $J = 8.8, 1.2$ Hz, H_{10}), 7.63 (ddd, $J = 8.8, 7.2, 1.2$ Hz, H_9), 7.36 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H_8), 4.12-4.05 (m, $4H_{morph}$), 4.04-3.99 (m, $4H_{morph}$), 3.99-3.92 (m, $4H_{morph}$), 3.50-3.44 (m, $4H_{morph}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.3 (Cq), 150.1 (Cq), 140.8 (Cq), 133.9 (Cq), 129.4 (CH_7), 125.95 (CH_9), 119.9 (CH_{10}), 117.2 (CH_8), 105.6 (Cq), 67.0 ($2 \times CH_2$), 67.0 ($2 \times CH_2$), 50.5 ($2 \times CH_2$), 47.7 ($2 \times CH_2$).

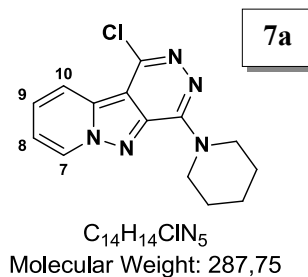
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3069, 2828, 1632, 1529, 1431, 1358, 1249, 1113, 1030, 956, 881, 767, 698.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{17}H_{20}N_6O_2$: 341.1721 $[M + H]^+$, found: 341.1722.

R_f (PE/AcOEt, 3/7) 0.17

M.p 210 – 212 °C

1-Chloro-4-(piperidin-1-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine



Procedure: Following the typical procedure **A** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and piperidine (33 mg, 0.38 mmol, 0.95 eq.), compound **7a** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (59 mg, 60%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 8.49 (dt, *J* = 8.8, 1.2 Hz, H₁₀), 7.63 (ddd, *J* = 8.8, 7.2, 1.2 Hz, H₉), 7.37 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₈), 4.21 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H_{pip}), 2.00–1.62 (m, 6H_{pip}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 150.6 (Cq), 139.8 (Cq), 139.7 (Cq), 134.5 (Cq), 129.3 (CH₇), 126.4 (CH₉), 119.9 (CH₁₀), 118.2 (CH₈), 110.0 (Cq), 48.4 (2×CH₂), 26.0 (2×CH₂), 24.7 (CH₂).

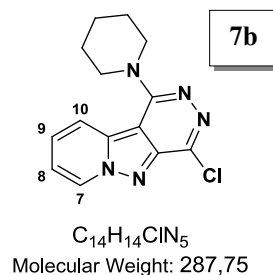
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2941, 2850, 1635, 1524, 1456, 1425, 1317, 1254, 1151, 1029, 949, 859, 779, 754, 666.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₄H₁₄ClN₅: 288.1010 [M + H]⁺, found: 288.1013.

R_f (PE/AcOEt, 3/7) 0.62

M.p 154 – 155 °C

4-Chloro-1-(piperidin-1-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine



Procedure: Following the typical procedure **A** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and piperidine (33 mg, 0.39 mmol, 0.95 eq.), compound **7b** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (34 mg, 31%).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H_7), 8.05 (dt, $J = 8.8, 1.2$ Hz, H_{10}), 7.72 (ddd, $J = 8.8, 6.8, 1.2$ Hz, H_9), 7.45 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H_8), 3.66-3.52 (m, 4 H_{pip}), 1.98-1.70 (m, 6 H_{pip}).

^{13}C DEPT NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 129.9 (CH_7), 126.8 (CH_9), 120.5 (CH_{10}), 118.1 (CH_8), 50.8 (2 $\times CH_2$), 25.9 (2 $\times CH_2$), 24.5 (CH_2).

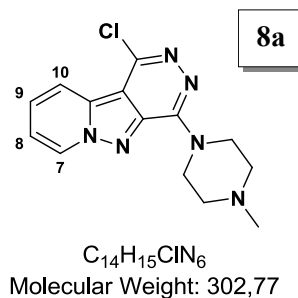
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 2935, 2852, 1638, 1545, 1522, 1443, 1417, 1291, 1252, 1148, 1021, 948, 853, 806, 752, 667.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{14}H_{14}ClN_5$: 288.1010 [$M + H$] $^+$, found: 288.1013.

R_f (PE/AcOEt, 3/7) 0.50

M.p 233 – 234 $^{\circ}C$

1-Chloro-4-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrido [1',2':1,5] pyrazolo [3,4-*d*] pyridazine



Procedure: Following the typical procedure **A** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and *N*-methylpiperazine (39 mg, 0.39 mmol, 0.95 eq.), compound **8a** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (71 mg, 61%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 8.50 (dt, *J* = 8.8, 1.2 Hz, H₁₀), 7.65 (ddd, *J* = 8.8, 7.2, 1.2 Hz, H₉), 7.40 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₈), 4.31 (t, *J* = 5 Hz, 4H_{Me-pip}), 2.75 (t, *J* = 5 Hz, 4H_{Me-pip}), 2.44 (s, 3H, N-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.95 (Cq), 141.1 (Cq), 139.6 (Cq), 134.6 (Cq), 129.4 (CH₇), 126.6 (CH₉), 120.1 (CH₁₀), 118.4 (CH₈), 110.3 (Cq), 54.7 (2×CH₂), 46.2 (2×CH₂), 45.7 (CH₃).

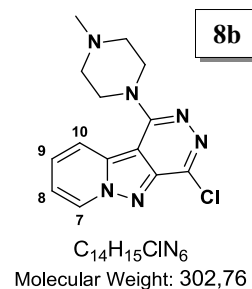
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3074, 2982, 2788, 1641, 1546, 1526, 1446, 1324, 1253, 1141, 1010, 955, 819, 759, 669.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₄H₁₅ClN₆: 303.1119 [M + H]⁺, found: 303.1118.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.5/0.5) 0.09

M.p 198 – 199 °C

**4-Chloro-1-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrido
[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*] pyridazine**



Procedure: Following the typical **procedure A** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and *N*-methylpiperazine (39 mg, 0.39 mmol, 0.95 eq.), compound **8b** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (22 mg, 19%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 8.06 (dt, *J* = 8.8, 1.2 Hz, H₁₀), 7.75 (ddd, *J* = 8.8, 7.2, 1.2 Hz, H₉), 7.49 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₈), 3.83 (t, *J* = 5 Hz, 4H_{Me-pip}), 2.92 (t, *J* = 5 Hz, 4H_{Me-pip}), 2.53 (s, 3H, N-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.1 (Cq), 144.5 (Cq), 141.65 (Cq), 134.8 (Cq), 130.1 (CH₇), 127.3 (CH₉), 120.4 (CH₁₀), 118.4 (CH₈), 104.7 (Cq), 53.65 (2×CH₂), 48.3 (2×CH₂), 45.2 (CH₃).

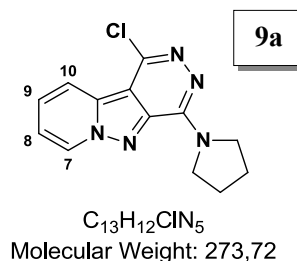
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3083, 2929, 2796, 1633, 1566, 1400, 1248, 1153, 1006, 909, 886, 785, 698.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₄H₁₅ClN₆: 303.1119 [M + H]⁺, found: 303.1119.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.5/0.5) 0.10

M.p 165 – 166 °C

1-Chloro-4-(pyrrolidin-1-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine



Procedure: Following the typical procedure **A** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and pyrrolidine (26 mg, 0.39 mmol, 0.95 eq.), compound **9a** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (71 mg, 71%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (dd, $J = 6.8$ Hz, H_7), 8.45 (dd, $J = 8.8$ Hz, H_{10}), 7.58 (ddd, $J = 8.8, 7.2, 1.2$ Hz, H_9), 7.33 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H_8), 4.09 (q, $J = 6.8, 4.4$ Hz, 4H_{pyrr}), 2.17–1.98 (m, 4H_{pyrr}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 149.6 (Cq), 139.6 (Cq), 138.2 (Cq), 134.2 (Cq), 129.2 (CH_7), 125.7 (CH_9), 119.9 (CH_{10}), 117.6 (CH_8), 109.3 (Cq), 49.0 ($2\times\text{CH}_2$), 25.4 ($2\times\text{CH}_2$).

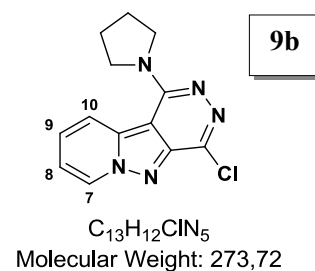
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3056, 2965, 2854, 1694, 1552, 1455, 1421, 1306, 1192, 959, 817, 755, 666, 629.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_5$: 274.0854 $[\text{M} + \text{H}]^+$, found: 274.0856.

R_f (PE/AcOEt, 3/7) 0.19

M.p 204 – 205 °C

4-Chloro-1-(pyrrolidin-1-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine



Procedure: Following the typical procedure **A** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and (26 mg, 0.39 mmol, 0.95 eq.) of pyrrolidine, compound **9b** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (19 mg, 19%).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H_7), 8.31 (dt, $J = 8.8, 1.2$ Hz, H_{10}), 7.61 (ddd, $J = 8.8, 7.2, 1.2$ Hz, H_9), 7.37 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H_8), 3.99-3.90 (m, $4H_{pyrr}$), 2.14-2.04 (m, $4H_{pyrr}$).

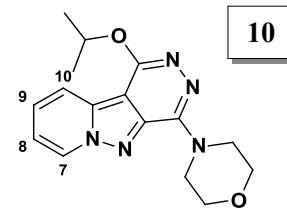
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 149.6 (Cq), 139.6 (Cq), 138.2 (Cq), 134.2 (Cq), 129.2 (CH_7), 125.7 (CH_9), 119.9 (CH_{10}), 117.6 (CH_8), 109.3 (Cq), 49.0 ($2 \times CH_2$), 25.4 ($2 \times CH_2$).

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3056, 2965, 2854, 1694, 1552, 1455, 1421, 1306, 1192, 959, 817, 755, 666, 629.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{13}H_{12}ClN_5$: 274.0854 $[M + H]^+$, found: 274.0856.

R_f (PE/AcOEt, 3/7) 0.10

4-(1-Isopropoxy-4-morpholino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridin-2-yl)morpholine



C₁₆H₁₉N₅O₂
Molecular Weight: 313,36

Procedure: Following the typical procedure **B** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and isopropanol **6a** (102 mg, 1.7 mmol, 10.0 eq.), compound **10** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 4:6), as a yellow solid (43 mg, 81%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, H₁₀), 7.58 (t, *J* = 8.8 Hz, H₉), 7.32 (t, *J* = 6.8 Hz, H₈), 5.73 (h, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.14-3.87 (m, 8H_{morph}), 1.54 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, 2×CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.4 (Cq), 149.4 (Cq), 141.6 (Cq), 134.9 (Cq), 128.9 (CH₇), 125.7 (CH₉), 120.3 (CH₁₀), 117.2 (CH₈), 103.8 (Cq), 69.2 (CH), 67.0 (2×CH₂), 47.9 (2×CH₂), 22.3 (2×CH₃).

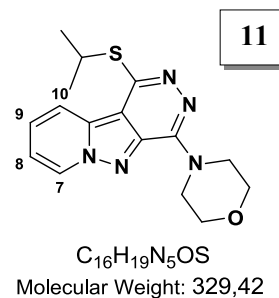
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3092, 2843, 1645, 1537, 1367, 1430, 1295, 1235, 1148, 1111, 957, 887, 784, 760, 683.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₆H₁₉N₅O₂: 314.1612 [M + H]⁺, found: 314.1614.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.5/0.5) 0.75

M.p 210 – 213 °C

4-(1-(Isopropylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyridazin-4-yl) morpholine



Procedure: Following the typical procedure **B** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and 2-propanethiol (129 mg, 1.7 mmol, 10.0 eq.), compound **11** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 4:6), as a yellow solid in (41 mg, 73%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 8.45 (d, *J* = 8.8 Hz, H₁₀), 7.58 (t, *J* = 8.8 Hz, H₉), 7.32 (t, *J* = 6.8 Hz, H₈), 4.54 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.22-4.09 (m, 4H_{morph}), 4.02-3.83 (m, 4H_{morph}), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 2×CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.0 (Cq), 148.55 (Cq), 138.1 (Cq), 134.8 (Cq), 129.0 (CH₇), 125.7 (CH₉), 120.8 (CH₁₀), 117.5 (CH₈), 110.7 (Cq), 67.0 (2×CH₂), 47.6 (2×CH₂), 35.0 (CH), 23.6 (2×CH₃).

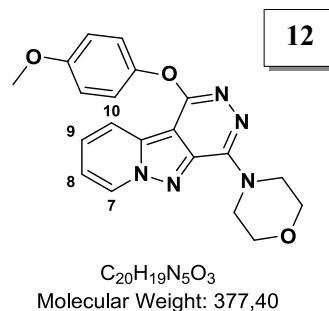
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2962, 2858, 1638, 1522, 1417, 1324, 1251, 1150, 1113, 997, 950, 883, 753, 668.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₆H₁₉N₅OS: 330.1383 [M + H]⁺, found: 330.1383.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.86

M.p 196 – 197 °C

4-(1-(4-Methoxyphenoxy)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-yl)morpholine



Procedure: Following the typical procedure **B** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and 4-methoxyphenol (211 mg, 1.7 mmol, 10.0 eq.), compound **12** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 4:6), as a yellow solid (57 mg, 89%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 8.39 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, H₁₀), 7.61 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.2 Hz, H₉), 7.35 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₈), 7.31-7.24 (m, 2H_{ph}), 6.99-6.91 (m, 2H_{ph}), 4.11-4.01 (m, 4H_{morph}), 3.98-3.89 (m, 4H_{morph}), 3.83 (s, 3H, O-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.0 (Cq), 156.8 (Cq), 150.0 (Cq), 146.8 (Cq), 141.7 (Cq), 134.6 (Cq), 129.1 (CH₇), 126.1 (CH₉), 122.6 (2×CH_{ph}), 120.4 (CH₁₀), 117.65 (CH₈), 114.6 (2×CH_{ph}), 103.5 (Cq), 66.9 (2×CH₂), 55.7 (O-CH₃), 47.7 (2×CH₂).

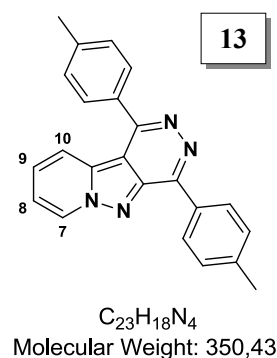
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2998, 2837, 1645, 1504, 1428, 1324, 1232, 1114, 1032, 957, 833, 760, 664.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₀H₁₉ N₅O₃: 381.1561 [M + H]⁺, found: 381.1562.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.5/0.5) 0.68.

M.p 206 – 207 °C

1,4-Di-*p*-tolylpyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine



Procedure: Following the typical procedure **C** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (167 mg, 1.23 mmol, 3.0 eq.) during 24 h, compound **13** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (124 mg, 87%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (d, J = 6.8 Hz, H_7), 8.73 (d, J = 8.8 Hz, $2H_{ph}$), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, H_{10}), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, $2H_{ph}$), 7.49 (t, J = 6.8, H_9), 7.47–7.35 (m, $4H_{ph}+H_8$), 2.52 (s, 3H, CH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.95 (Cq), 148.8 (Cq), 143.6 (Cq), 140.0 (Cq), 139.9 (Cq), 135.1 (Cq), 134.2 (Cq), 132.8 (Cq), 129.6 (CH_7), 129.5 ($2\times CH_{ph}$), 129.3 ($2\times CH_{ph}$), 129.2 ($2\times CH_{ph}$), 128.9 ($2\times CH_{ph}$), 125.75 (CH_9), 120.4 (CH_{10}), 118.7 (CH_8), 110.4 (Cq), 21.55 ($2\times CH_3$).

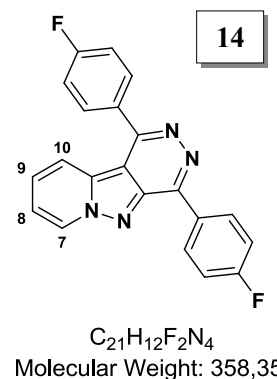
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3067, 1682, 1551, 1505, 1422, 1341, 1321, 1246, 1188, 1006, 903, 828, 758, 728, 673, 613.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{23}H_{18}N_4$: 351.1604 $[M + H]^+$, found: 351.1605.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.86

M.p 251 – 252 °C

1,4-Bis(4-fluorophenyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine



Procedure: Following the typical procedure **C** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and 4-fluorophenylboronic acid (172 mg, 1.23 mmol, 3.0 eq.) 24 h, compound **14** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (119 mg, 81%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, H_7), 8.92– 8.82 (m, $2H_{ph}$), 8.02 (dt, J = 8.8, 1.2 Hz, H_{10}), 7.98–7.90 (m, $2H_{ph}$), 7.55 (ddd, J = 8.8, 6.8, 1.2 Hz, H_9), 7.46 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, H_8), 7.38–7.24 (m, $4H_{ph}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164.3 (d, $^1J_{C-F}$ = 248 Hz, CF), 164.0 (d, $^1J_{C-F}$ = 248 Hz, CF), 154.2 (Cq), 148.0 (Cq), 143.5 (Cq), 135.1 (Cq), 133.1 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.24 Hz, Cq), 131.4 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.10 Hz, Cq), 131.4 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.36 Hz, $2\times CH_{ph}$), 113.9 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.36 Hz, $2\times CH_{ph}$), 129.8 (CH_7), 126.3 (CH_9), 120.2 (CH_8), 119.1 (CH_{10}), 116.0 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.75 Hz, $2\times CH_{ph}$), 115.55 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.64 Hz, $2\times CH_{ph}$), 110.4 (Cq).

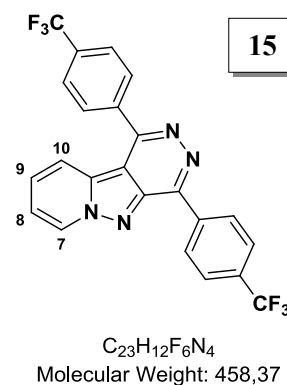
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3066, 1604, 1511, 1397, 1344, 1236, 1156, 1007, 902, 763, 671, 638, 611.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{21}H_{12}F_2N_4$: 359.1103 $[M + H]^+$, found: 359.1105.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.88

M.p 275 – 276 °C

1,4-Bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*] pyridazine



Procedure: Following the typical procedure **C** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and 4-trifluoromethylphenylboronic acid (233 mg, 1.23 mmol, 3.0 eq.) during 24 h, compound **15** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (144 mg, 77%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (d, J = 6.8 Hz, H_7), 8.99 (d, J = 8.1 Hz, $2H_{ph}$), 8.10 (d, J = 8 Hz, $2H_{ph}$), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, H_{10}), 7.90 (d, J = 8 Hz, $2H_{ph}$), 7.88 (d, J = 8 Hz, $2H_{ph}$), 7.62 (t, J = 8.8, H_9), 7.52 (t, J = 6.8 Hz, H_8).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.3 (Cq), 147.9 (Cq), 143.55 (Cq), 140.3 (Cq), 138.7 (Cq), 134.9 (Cq), 131.9 (q, $^2J_{C-F3}$ = 39.50 Hz, $2 \times$ Cq), 130.15 (CH_7), 129.8 ($2 \times CH_{ph}$), 129.6 ($2 \times CH_{ph}$), 126.9 (CH_9), 126.1 (q, $^3J_{C-F3}$ = 3.7 Hz, $2 \times CH_{ph}$), 125.5 (q, $^3J_{C-F3}$ = 3.8 Hz, $2 \times CH_{ph}$), 124.3 (q, $^1J_{C-F3}$ = 270 Hz, CF_3), 124.1 (q, $^1J_{C-F3}$ = 270 Hz, CF_3), 120.35 (CH_{10}), 119.75 (CH_8), 110.7 (Cq).

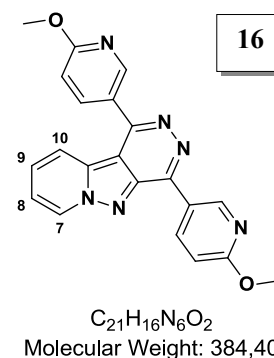
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 2926, 2232, 1617, 1555, 1414, 1401, 1319, 1169, 1106, 1063, 1017, 905, 848, 753, 671, 616.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{23}H_{12}F_6N_4$: 459.1039 $[M + H]^+$, found: 459.1040.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.9

M.p 227 – 228 °C

1,4-Bis(5-methoxypyridin-2-yl)pyrido [1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*] pyridazine



Procedure: Following the typical procedure **C** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and 5-methoxypyridine-2-boronic acid (188 mg, 1.23 mmol, 3.0 eq.) during 24 h, compound **16** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (140 mg, 89%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.81-9.72 (m, 1H_{ph}), 9.06-8.94 (m, H₇+1H_{ph}), 8.80-8.73 (m, 1H_{ph}), 8.22 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H_{ph}), 8.12 (dt, *J* = 8.8, 1.2 Hz, H₁₀), 7.59 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.2 Hz, H₉), 7.47 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₈), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H_{ph}), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H_{ph}), 4.09 (s, 3H, O-CH₃), 4.07 (s, 3H, O-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.3 (Cq), 165.2 (Cq), 152.2 (Cq), 148.8 (CH_{ph}), 147.3 (CH_{ph}), 146.7 (Cq), 143.2 (Cq), 139.3 (CH₇), 138.8 (CH_{ph}), 134.95 (Cq), 129.9 (CH_{ph}), 126.4 (CH₉), 126.25 (Cq), 124.9 (Cq), 120.1 (CH₁₀), 119.1 (CH₈), 111.4 (CH_{ph}), 111.0 (CH_{ph}), 110.25 (Cq), 53.9 (CH₃), 53.7 (CH₃).

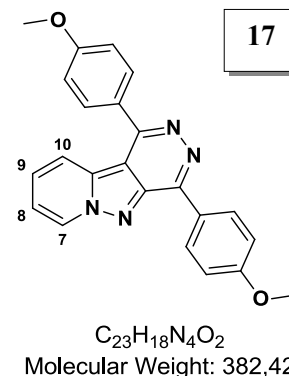
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3067, 2952, 1603, 1530, 1500, 1399, 1372, 1282, 1142, 1017, 904, 827, 757, 661.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₁H₁₆N₆O₂: 385.1408 [M + H]⁺, found: 385.1411.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.53

M.p 248 – 249 °C

1,4-Bis(4-methoxyphenyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine



Procedure: Following the typical procedure **C** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and (311 mg, 2.05 mmol, 5.0 eq.) of 4-methoxyphenylboronic acid during 48 h, compound **17** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (109 mg, 70%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (d, $J = 6.8$ Hz, H_7), 8.89–8.79 (m, 2H_{ph}), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, H_{10}), 7.96–7.87 (m, 2H_{ph}), 7.50 (ddd, $J = 8.8, 6.8, 1.2$ Hz, H_9), 7.40 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H_8), 7.21–7.06 (m, 4H_{ph}), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 161.1 (Cq), 160.9 (Cq), 154.3 (Cq), 148.2 (Cq), 143.5 (Cq), 135.1 (Cq), 130.8 ($2\times\text{CH}_{\text{ph}}$), 130.4 ($2\times\text{CH}_{\text{ph}}$), 129.6 (CH_7), 129.5 (Cq), 128.2 (Cq), 125.7 (CH_9), 120.4 (CH_{10}), 118.65 (CH_8), 114.25 ($2\times\text{CH}_{\text{ph}}$), 113.9 ($2\times\text{CH}_{\text{ph}}$), 110.3 (Cq), 55.4 (CH_3), 55.3 (CH_3).

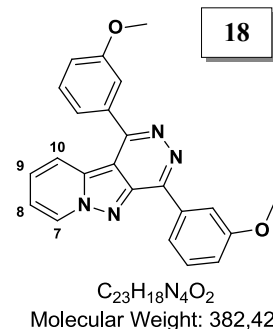
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3067, 2837, 1611, 1515, 1406, 1307, 1251, 1172, 1029, 839, 757, 642.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$: 383.1503 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, found: 383.1505.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.65

M.p 249 – 250 °C

1,4-Bis(3-methoxyphenyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine



Procedure: Following the typical procedure **C** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and (311 mg, 2.05 mmol, 5.0 eq.) of 3-methoxyphenylboronic acid during 48h, compound **18** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (98 mg, 63%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, $J = 6.8$ Hz, H_7), 8.51 (d, $J = 8.8$ Hz, $1H_{ph}$), 8.46–8.42 (m, $1H_{ph}$), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, H_{10}), 7.58–7.47 (m, $4H_{ph}+H_9$), 7.43 (t, $J = 6.8$ Hz, H_8), 7.16 (dt, $J = 8.8, 1.2$ Hz, $1H_{ph}$), 7.11 (dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz, $1H_{ph}$), 3.97 (s, 3H, O- $\underline{CH}_3$), 3.92 (s, 3H, O- $\underline{CH}_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 160.1 (Cq), 159.8 (Cq), 155.0 (Cq), 148.75 (Cq), 143.6 (Cq), 138.2 (Cq), 136.8 (Cq), 135.15 (Cq), 129.7 ($2\times CH_{ph}$), 129.4 (CH_7), 126.0 (CH_9), 122.3 (CH_{ph}), 121.3 (CH_{ph}), 120.5 (CH_{10}), 118.9 (CH_8), 116.6 (CH_{ph}), 116.3 (CH_{ph}), 113.95 (CH_{ph}), 113.6 (CH_{ph}), 110.5 (Cq), 55.5 (CH_3), 55.4 (CH_3).

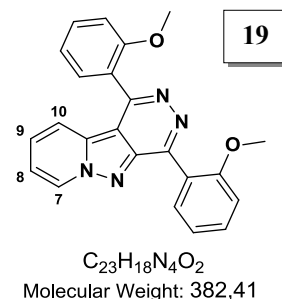
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 2963, 2837, 1598, 1486, 1407, 1276, 1205, 1129, 1035, 858, 793, 707, 665.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{23}H_{18}N_4O_2$: 383.1503 $[M + H]^+$, found: 383.1505.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.76

M.p 188 – 189 °C

1,4-Bis(2-methoxyphenyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine



Procedure: Following the typical procedure **C** using **5** (100 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and (311 mg, 2.05 mmol, 5.0 eq.) of 2-methoxyphenylboronic acid during 48h, compound **19** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid in (89 mg, 57%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.26 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 7.73 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H_{ph}), 7.70-7.48 (m, 6H_{ph}), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, H₁₀), 7.32-7.21 (m, 1H_{ph}+H₉), 7.16 (t, *J* = 6.8 Hz, H₈), 3.77 (s, 3H, O-CH₃), 3.71 (s, 3H, O-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.0 (Cq), 157.1 (Cq), 153.2 (Cq), 150.3 (Cq), 143.4 (Cq), 135.0 (Cq), 131.8 (CH_{ph}), 131.45 (CH_{ph}), 131.3 (CH_{ph}), 131.1 (CH_{ph}), 130.5 (CH₇), 127.6 (CH₉), 125.9 (Cq), 125.6 (Cq), 121.4 (CH_{ph}), 120.8 (CH_{ph}), 120.2 (CH₁₀), 120.1 (CH₈), 112.3 (CH_{ph}), 111.9 (CH_{ph}), 110.5 (Cq), 56.0 (CH₃), 55.8 (CH₃).

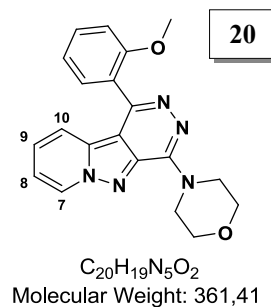
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2928, 2835, 1600, 1552, 1492, 1433, 1347, 1238, 1117, 1023, 754, 658.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₃H₁₈N₄O₂: 383.1503 [M + H]⁺, found: 383.1505.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.37

M.p 238 – 239 °C

4-(1-(2-Methoxyphenyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-yl)morpholine



Procedure: Following the typical procedure **C** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and 2-methoxyphenylboronic acid (31 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **20** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (53 mg, 87%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 7.62 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, H₁₀), 7.57–7.48 (m, 1H_{ph}), 7.43 (dt, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H_{ph}), 7.38–7.30 (m, 1H_{ph}), 7.30–7.22 (m, H₉), 7.16 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, H₈), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H_{ph}), 4.36–4.24 (m, 4H_{morph}), 4.02–3.93 (m, 4H_{morph}), 3.65 (s, 3H, O–CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.7 (Cq), 150.3 (Cq), 147.4 (Cq), 137.55 (Cq), 134.75 (Cq), 130.95 (CH_{ph}), 130.1 (CH_{ph}), 128.5 (CH₇), 126.2 (Cq), 124.5 (CH_{ph}), 120.8 (CH₁₀), 119.6 (CH_{ph}), 117.2 (CH₈), 111.5 (Cq), 110.4 (CH₉), 66.7 (2×CH₂), 55.1 (CH₃), 46.9 (2×CH₂).

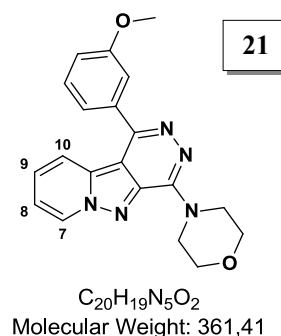
IR (ATR diamond, cm^{−1}) ν 2971, 2849, 1728, 1600, 1530, 1494, 1321, 1246, 1111, 1022, 973, 883, 745, 690, 632.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₀H₁₉N₅O₂: 362.1612 [M + H]⁺, found: 362.1616.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.07

M.p 204 – 205 °C

4-(1-(3-Methoxyphenyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-yl) morpholine



Procedure: Following the typical procedure **C** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and of 3-methoxyphenylboronic acid (31 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **21** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid in (48 mg, 79%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, H₁₀), 7.53-7.37 (m, 3H_{ph}+H₉), 7.33 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₈), 7.10 (ddd, *J* = 8.8, 7.2, 1.2 Hz, H_{ph}), 4.35-4.28 (m, 4H_{morph}), 4.04-3.96 (m, 4H_{morph}), 3.91 (s, 3H, O-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (Cq), 150.6 (Cq), 150.0 (Cq), 138.1 (Cq), 138.7 (Cq), 134.6 (Cq), 129.4 (CH_{ph}), 129.2 (CH₇), 125.2 (CH_{ph}), 121.1 (CH_{ph}), 120.2 (CH₁₀), 117.8 (CH₈), 115.5 (CH_{ph}), 113.6 (CH₉), 110.3 (Cq), 67.1 (2×CH₂), 55.4 (CH₃), 47.3 (2×CH₂).

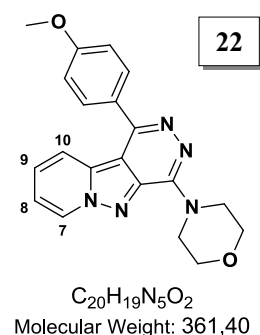
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3011, 2856, 1600, 1528, 1431, 1321, 1251, 1114, 999, 956, 854, 757, 708.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₀H₁₉N₅O₂: 362.1612 [M + H]⁺, found: 362.1614.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.20

M.p 191 – 192 °C

4-(1-(4-Methoxyphenyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-yl)morpholine



Procedure: Following the typical procedure **C** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and 4-methoxyphenylboronic acid (31 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **22** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (44 mg, 72%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, H₁₀), 7.83-7.75 (m, 2H_{ph}), 7.43 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.2 Hz, H₉), 7.32 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₈), 7.16 -7.09 (m, 2H_{ph}), 4.32- 4.25 (m, 4H_{morph}), 4.03-3.96 (m, 4H_{morph}), 3.94 (s, 3H, O-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.3 (Cq), 150.5 (Cq), 150.0 (Cq), 138.8 (Cq), 134.8 (Cq), 130.0 (2×CH_{ph}), 129.8 (Cq), 129.2 (CH₇), 125.2 (CH₉), 120.1 (CH₁₀), 117.7 (CH₈), 114.05 (2×CH_{ph}), 110.4 (Cq), 67.1 (2×CH₂), 55.4 (CH₃), 47.4 (2×CH₂).

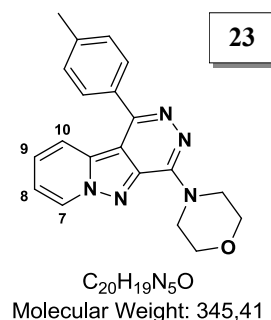
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2839, 1610, 1530, 1431, 1306, 1252, 1174, 1111, 1070, 973, 836, 789, 757, 673.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₀H₁₉N₅O₂: 362.1612 [M + H]⁺, found: 362.1612.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.12

M.p 228 – 230 °C

4-(1-(*p*-Tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-yl)morpholine



Procedure: Following the typical procedure **C** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (27 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **23** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (49 mg, 85%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, H₁₀), 7.77–7.70 (m, 2H_{ph}), 7.46–7.37 (m, 2H_{ph}+H₉), 7.32 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₈), 4.25–4.33 (m, 4H_{morph}), 4.05–3.95 (m, 4H_{morph}), 2.51 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.5 (Cq), 150.3 (Cq), 139.0 (Cq), 138.7 (Cq), 134.7 (Cq), 134.4 (Cq), 129.3 (2×CH_{ph}), 129.2 (CH₇), 128.6 (2×CH_{ph}), 125.2 (CH₉), 120.2 (CH₁₀), 117.7 (CH₈), 110.4 (Cq), 67.1 (2×CH₂), 47.4 (2×CH₂), 21.4 (CH₃).

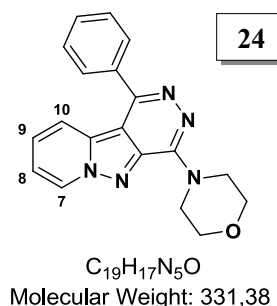
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3031, 2964, 2850, 1636, 1532, 1432, 1325, 1237, 1115, 945, 826, 756, 668, 614.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₀H₁₉N₅O: 346.1662 [M + H]⁺, found: 346.1665.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.25

M.p 251 – 252 °C

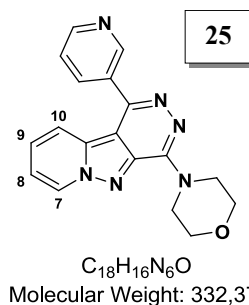
4-(1-Phenylpyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-yl)morpholine



Procedure: Following the typical procedure **C** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and phenylboronic acid (24 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **24** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (19 mg, 35%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ	8.83 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, H ₇), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, H ₁₀), 7.86-7.79 (m, 2H _{ph}), 7.63-7.49 (m, 3H _{ph}), 7.41 (ddd, <i>J</i> = 8.8, 6.8, 1.2 Hz, H ₉), 7.31 (td, <i>J</i> = 6.8, 1.2 Hz, H ₈), 4.38-4.25 (m, 4H _{morph}), 4.03-3.94 (m, 4H _{morph}).
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ	155.0 (Cq), 150.5 (Cq), 150.1 (Cq), 138.7 (Cq), 134.7 (Cq), 129.3 (CH _{ph}), 129.15 (CH ₇), 128.8 (2×CH _{ph}), 128.65 (2×CH _{ph}), 125.3 (CH ₉), 120.1 (CH ₁₀), 117.8 (CH ₈), 110.4 (Cq), 67.1 (2×CH ₂), 47.3 (2×CH ₂).
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν	3065, 2961, 2852, 1545, 1528, 1446, 1325, 1234, 1116, 1033, 946, 851, 758, 708, 633.
HRMS (EI-MS)	<i>m/z</i> calcd for C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O: 332.1506 [M + H] ⁺ , found: 332.1508.
R_f (PE/AcOEt, 2/8)	0.17
M.p	249 – 250 °C

(1-(Pyridin-3-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-yl) morpholine



Procedure: Following the typical procedure **C** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and 3-pyridinylboronic acid (24 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **25** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 2:8), as a yellow solid in (46 mg, 81%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11-9.05 (m, 1H_{ph}), 8.85 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H_{ph}), 8.81-8.77 (m, H₇), 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, H₁₀), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H_{ph}), 7.58- 7.50 (m, 1H_{ph}), 7.46 (ddd, *J* = 8.8, 7.2, 1.2 Hz, H₉), 7.34 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₈), 4.38-4.28 (m, 4H_{morph}), 4.01-3.93 (m, 4H_{morph}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.6 (Cq), 150.1 (CH_{ph}), 149.5 (CH_{ph}), 146.8 (Cq), 138.4 (Cq), 136.2 (CH_{ph}), 134.3 (Cq), 133.45 (Cq), 129.5 (CH₇), 125.7 (CH_{ph}), 123.8 (CH₉), 119.7 (CH₁₀), 118.05 (CH₈), 110.2 (Cq), 67.0 (2×CH₂), 47.2 (2×CH₂).

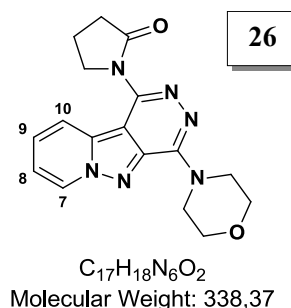
IR (ATR diamond, cm⁻¹) v 1636, 1530, 1468, 1444, 1319, 1243, 1116, 1026, 974, 888.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{18}H_{16}N_6O$: 333.1458 $[M + H]^+$, found: 333.1461.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.5/0.5) 0.33

M.p 236 – 237 °C

1-(4-Morpholinopyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyridazin-1-yl) pyrrolidin-2-one



Procedure: Following the typical procedure **D** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and 2-pyrrolidinone (17 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **26** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (46 mg, 79%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (d, $J = 6.8$ Hz, H_7), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, H_{10}), 7.56 (t, $J = 8.8$ Hz, H_9), 7.33 (t, $J = 6.8$ Hz, H_8), 4.31 (t, $J = 6.8$ Hz, $2H_{pyrro}$), 4.25-4.12 (m, $4H_{morph}$), 4.02-3.89 (m, $4H_{morph}$), 2.76 (t, $J = 8.0$ Hz, $2H_{pyrro}$), 2.42-2.31 (m, $2H_{pyrro}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175.2 (CO), 150.9 (Cq), 143.9 (Cq), 139.55 (Cq), 134.6 (Cq), 128.9 (CH_7), 125.6 (CH_9), 122.1 (CH_{10}), 117.8 (CH_8), 107.7 (Cq), 67.0 ($2 \times CH_2$), 48.8 (CH_2), 47.5 ($2 \times CH_2$), 32.4 (CH_2), 19.2 (CH_2).

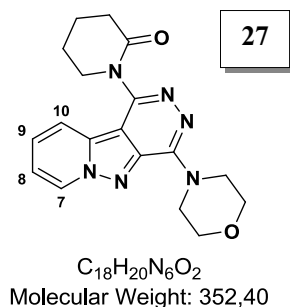
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3002, 2916, 2851, 1687, 1547, 1448, 1328, 1254, 1164, 1112, 1030, 960, 845, 742, 709, 645.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{17}H_{18}N_6O_2$: 339.1564 $[M + H]^+$, found: 339.1566.

R_f ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9.8/0.2) 0.42

M.p 199 – 200 °C

***N*-Methyl-*N*-(4-morpholinopyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-1-yl)acetamide**



Procedure: Following the typical procedure **D** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and δ -Valerolactam (20 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **27** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (36 mg, 60%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, H_7), 7.72 (dt, J = 8.8, 1.2 Hz, H_{10}), 7.55 (ddd, J = 8.8, 7.2, 1.2 Hz, H_9), 7.32 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, H_8), 4.45 (s, 1 $H_{\delta\text{-valero}}$), 4.33–4.15 (m, 4 H_{morph}), 4.02–3.84 (m, 4 H_{morph}), 3.71 (s, 1 $H_{\delta\text{-valero}}$), 2.81–2.68 (m, 2 $H_{\delta\text{-valero}}$), 2.21–1.94 (m, 4 $H_{\delta\text{-valero}}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7 (CO), 150.8 (Cq), 147.4 (Cq), 139.4 (Cq), 134.1 (Cq), 129.1 (CH_7), 125.95 (CH_9), 120.6 (CH_{10}), 117.85 (CH_8), 108.9 (Cq), 67.0 ($2\times CH_2$), 49.9 (CH_2), 47.4 ($2\times CH_2$), 33.3 (CH_2), 23.6 (CH_2), 21.4 (CH_2).

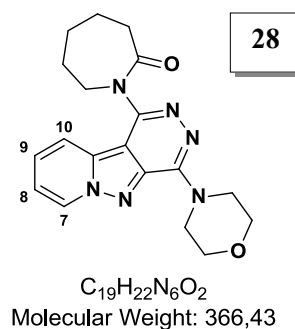
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3098, 2923, 2855, 1644, 1633, 1549, 1526, 1425, 1327, 1251, 1164, 1113, 1015, 966, 802, 747, 650.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{18}H_{20}N_6O_2$: 353.1721 [$M + H$] $^+$, found: 353.1720.

R_f (CH_2Cl_2 /MeOH, 9.8/0.2) 0.37

M.p 249 – 250 $^{\circ}C$

1-(4-Morpholinopyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-1-yl)azepan-2-one



Procedure: Following the typical procedure **D** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and ϵ -Caprolactam (22 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **28** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (40 mg, 64%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, J = 6.8 Hz, H_7), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, H_{10}), 7.54 (ddd, J = 8.8, 7.2, 1.2 Hz, H_9), 7.31 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, H_8), 4.32- 4.13 (m, 4 H_{morph}), 4.03-4.14 (m, 2 $H_{\epsilon-Capro}$), 3.94 (q, J = 4.6 Hz, 4 H_{morph}), 2.80-2.89 (m, 2 $H_{\epsilon-Capro}$), 2.31-2.14 (m, 1 $H_{\epsilon-Capro}$), 2.03-1.78 (m, 5 $H_{\epsilon-Capro}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175.95 (CO), 150.95 (Cq), 148.8 (Cq), 139.3 (Cq), 134.1 (Cq), 129.0 (CH_7), 125.7 (CH_9), 120.85 (CH_{10}), 117.7 (CH_8), 109.1 (Cq), 67.0 (2 $\times CH_2$), 51.8 (CH_2), 47.4 (2 $\times CH_2$), 37.9 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.8 (CH_2), 23.5 (CH_2).

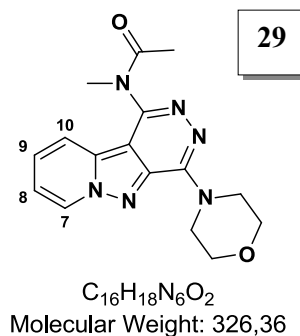
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3097, 2930, 2851, 1652, 1550, 1527, 1407, 1328, 1254, 1114, 1059, 965, 886, 840, 750, 674.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{19}H_{22}N_6O_2$: 367.1877 [$M + H$] $^+$, found: 367.1877.

R_f ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9.8/0.2) 0.43

M.p 169 – 170 $^{\circ}C$

***N*-Methyl-*N*-(4-morpholinopyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-1-yl)acetamide**



Procedure: Following the typical procedure **D** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and *N*-methylacetamide (14 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **29** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (36 mg, 66%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J = 6.8$ Hz, H_7), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, H_{10}), 7.65 (t, $J = 8.8$ Hz, H_9), 7.43 (t, $J = 6.8$ Hz, H_8), 4.40–4.21 (m, 4H_{morph}), 3.99–3.90 (m, 4H_{morph}), 3.43 (s, 3H, CH_3), 1.93 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.0 (CO), 150.8 (Cq), 147.4 (Cq), 139.8 (Cq), 133.4 (Cq), 129.5 (CH_7), 126.9 (CH_9), 118.9 (CH_{10}), 118.4 (CH_8), 108.6 (Cq), 67.0 ($2\times\text{CH}_2$), 47.0 ($2\times\text{CH}_2$), 34.8 (CH_3), 22.1 (CH_3).

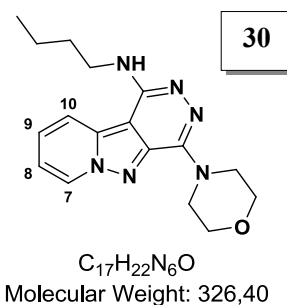
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3557, 3106, 2922, 1728, 1628, 1530, 1443, 1319, 1253, 1200, 1113, 1033, 955, 877, 761, 664, 634.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$: 327.1564 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, found: 327.1565.

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9.8/0.2) 0.42

M.p 234 – 236 $^{\circ}\text{C}$

***N*-Butyl-4-morpholinopyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-1-amine**



Procedure: Following the typical procedure **E** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and n-butylamine (14 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **30** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (26 mg, 48%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, H₁₀), 7.60-7.44 (m, H₉), 7.21 (t, *J* = 6.8 Hz, H₈), 4.67 (s, NH, 1H), 3.95-3.78 (m, 8H_{morph}), 3.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 1.79-1.63 (m, 2H, CH₂), 1.42 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.5 (Cq), 148.1 (Cq), 140.5 (Cq), 134.2 (Cq), 129.5 (CH₇), 125.9 (CH₉), 118.5 (CH₁₀), 116.7 (CH₈), 102.7 (Cq), 67.0 (2×CH₂), 48.3 (2×CH₂), 41.8 (CH₂), 31.8 (CH₂), 20.4 (CH₂), 13.9 (CH₃).

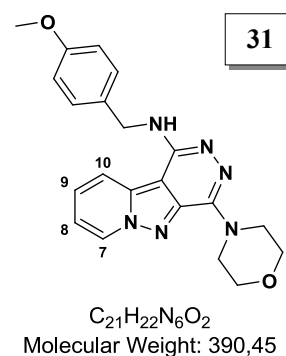
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3082, 2960, 2854, 1636, 1578, 1517, 1429, 1254, 1115, 1028, 956, 890, 749, 705, 628.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₂₂N₆O: 327.1928 [M + H]⁺, found: 327.1929.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.5/0.5) 0.17

M.p 198 – 199 °C

***N*-(4-Methoxybenzyl)-4-morpholinopyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-1-amine**



Procedure: Following the typical procedure **E** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and 4-methoxybenzylamine (27 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **31** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (50 mg, 75%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 7.90 (dt, *J* = 8.8, 1.2 Hz, H₁₀), 7.52 (ddd, *J* = 8.8, 7.2, 1.2 Hz, H₉), 7.47-7.41 (m, 2H_{benz}), 7.27 (ddd, *J* = 8.8, 7.2, 1.2 Hz, H₈), 6.99-6.86 (m, 2H_{benz}), 4.85 (s, 2H, CH₂), 4.57 (s, 1H, NH), 4.05-3.89 (m, 8H_{morph}), 3.83 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.05 (Cq), 150.3 (Cq), 148.5 (Cq), 140.5 (Cq), 134.1 (Cq), 131.5 (Cq), 129.6 (2×CH_{benz}), 129.5 (CH₇), 125.8 (CH₉), 118.5 (CH₁₀), 116.7 (CH₈), 114.1 (2×CH_{benz}), 102.7 (Cq), 67.0 (2×CH₂), 55.3 (CH₃), 48.3 (2×CH₂), 45.7 (CH₂).

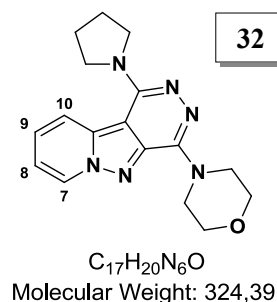
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2958, 2919, 2851, 1637, 1578, 1510, 1435, 1300, 1029, 951, 888, 822, 747, 677.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₁H₂₂N₆O₂: 391.1877 [M + H]⁺, found: 391.1875.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8/0.2) 0.27

M.p 109 – 110 °C

4-(1-(Pyrrolidin-1-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-yl)morpholine



Procedure: Following the typical procedure **E** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and pyrrolidine (14 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **32** was obtained, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (43 mg, 79%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, H₁₀), 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, H₉), 7.24 (t, *J* = 6.8 Hz, H₈), 3.88 (s, 8H_{morph}), 3.76-3.60 (m, 4H_{pyrr}), 2.05-1.89 (m, 4H_{pyrr}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.2 (Cq), 148.9 (Cq), 141.0 (Cq), 134.65 (Cq), 129.5 (CH₇), 125.8 (CH₉), 120.35 (CH₁₀), 116.9 (CH₈), 104.75 (Cq), 66.9 (2×CH₂), 50.5 (2×CH₂), 48.1 (2×CH₂), 25.2 (2×CH₂).

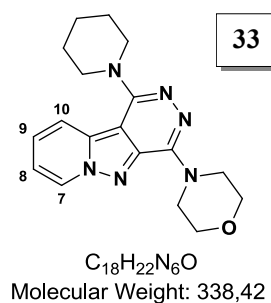
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3064, 2952, 2846, 1634, 1530, 1247, 1114, 1030, 956, 883, 760, 710, 636.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for, C₁₇H₂₀N₆O: 325.1771 [M + H]⁺, found: 325.1774.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8/0.2) 0.17

M.p 195 – 197 °C

4-(1-(Piperidin-1-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-yl)morpholine



Procedure: Following the typical procedure **E** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and piperidine (17 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **33** was obtained after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (26 mg, 46%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 8.06 (dt, *J* = 8.8, 1.2 Hz, H₁₀), 7.59 (ddd, *J* = 8.8, 7.2, 1.2 Hz, H₉), 7.32 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₈), 4.10–4.01 (m, 4H_{morph}), 4.00–3.92 (m, 4H_{morph}), 3.46–3.33 (m, 4H_{pip}), 1.90–1.83 (m, 4H_{pip}), 1.80–1.69 (m, 2H_{pip}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.5 (Cq), 149.8 (Cq), 140.8 (Cq), 134.2 (Cq), 129.2 (CH₇), 125.6 (CH₉), 120.1 (CH₁₀), 117.0 (CH₈), 106.0 (Cq), 67.0 (2×CH₂), 51.2 (2×CH₂), 47.85 (2×CH₂), 26.1 (2×CH₂), 24.6 (CH₂).

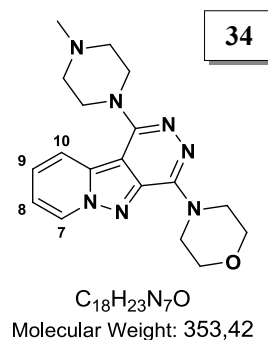
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3065, 2918, 2850, 1638, 1532, 1431, 1372, 1115, 1033, 955, 900, 855, 754, 685, 633.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for, C₁₈H₂₂N₆O: 339.1928 [M + H]⁺, found: 339.1930.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8/0.2) 0.40

M.p 205 – 206 °C

4-(1-(4-Methylpiperazin-1-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-yl)morpholine



Procedure: Following the typical procedure **E** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and 1-methylpiperazine (20 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **34** was obtained after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7) as a yellow solid (30 mg, 50%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, H₁₀), 7.52 (t, *J* = 8.8 Hz, H₉), 7.25 (t, *J* = 6.8 Hz, H₈), 4.03- 3.97 (m, 4H_{morph}), 3.91-3.85 (m, 4H_{morph}), 3.48 (s, 4H_{Me-pip}), 2.72 (s, 4H_{Me-pip}), 2.39 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.2 (Cq), 150.0 (Cq), 140.7 (Cq), 133.9 (Cq), 129.3 (CH₇), 125.9 (CH₉), 120.0 (CH₁₀), 117.1 (CH₈), 105.7 (Cq), 67.0 (2×CH₂), 54.8 (2×CH₂), 49.5 (2×CH₂), 47.75 (2×CH₂), 46.0 (CH₃).

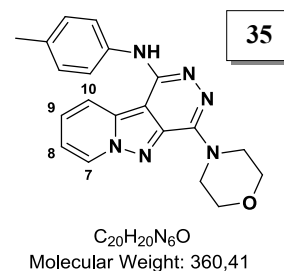
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 1637, 1531, 1442, 1365, 1252, 1146, 1114, 1031, 903, 850, 787, 757, 727, 634.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₈H₂₃N₇O: 354.2037 [M + H]⁺, found: 354.2036.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8/0.2) 0.06

M.p 176 – 177 °C

4-Morpholino-*N*-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-1-amine



Procedure: Following the typical procedure **E** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and *p*-toluidine (21 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **35** was obtained after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (30 mg, 49%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, H₁₀), 7.40 (t, *J* = 8.8 Hz, H₉), 7.23 (t, *J* = 6.8 Hz, H₈), 7.12 (m, 4H_{ph}), 3.97 (s, 8 H_{morph}), 2.31 (s, 3 H, CH₃).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 148.6 (Cq), 147.6 (Cq), 140.9 (Cq), 140.4 (Cq), 134.8 (Cq), 132.45 (Cq), 130.1 (2×CH_{ph}), 129.2 (CH₇), 126.1 (CH₉), 120.6 (CH₁₀), 120.4 (2×CH_{ph}), 117.2 (CH₈), 105.1 (Cq), 67.1 (2×CH₂), 48.1 (2×CH₂), 20.9 (CH₃).

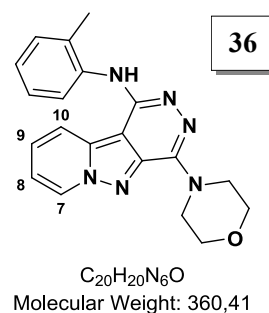
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2853, 1624, 1513, 1431, 1254, 1115, 957, 751, 622.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₀H₂₀N₆O: 361.1771 [M + H]⁺, found: 361.1769.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8/0.2) 0.35

M.p 258 – 259 °C

4-Morpholino-*N*-(*o*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-1-amine



Procedure: Following the typical procedure **E** using **6a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and *o*-toluidine (21 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq.), compound **36** was obtained after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a yellow solid (30 mg, 49%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, H₁₀), 7.69 (t, *J* = 8.8 Hz, H₉), 7.50 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₈), 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H_{ph}), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H_{ph}), 7.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H_{ph}), 7.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H_{ph}), 3.82 (s, 8H_{morph}), 2.26 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.65 (Cq), 141.7 (Cq), 135.9 (Cq), 133.5 (Cq), 132.3 (CH_{ph}), 131.7 (CH₇), 130.3 (Cq), 128.7 (CH_{ph}), 128.2 (CH₉), 125.4 (CH_{ph}), 125.0 (CH_{ph}), 121.6 (CH₁₀), 121.4 (Cq), 119.8 (CH₈), 105.6 (Cq), 67.9 (2×CH₂), 49.5 (2×CH₂), 20.05 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3129, 3077, 2956, 2851, 1731, 1583, 1514, 1433, 1307, 1257, 1116, 1031, 800, 754, 635.

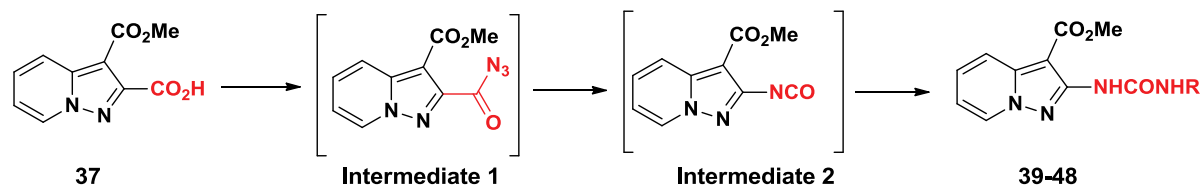
HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₀H₂₀N₆O: 361.1771 [M + H]⁺, found: 361.1771.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8/0.2) 0.35

M.p 243 – 246 °C

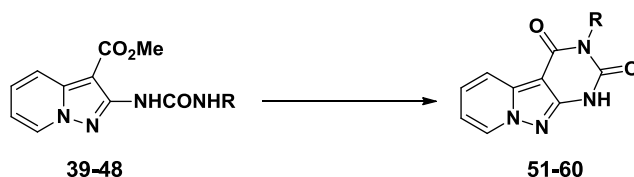
Products of chapter III

General Procedure A: Synthesis of urea



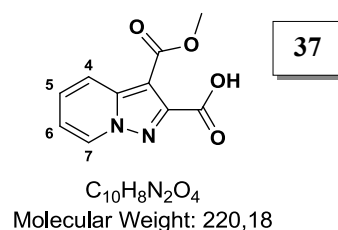
A solution of acid **37** (1.0 g, 4.5 mmol, 1.0 eq.) and Et₃N (597 mg, 5.90 mmol, 1.3 eq.) in anhydrous THF (15 mL) was cooled at -10°C . After 5 min, ethyl chloroformate (739 mg, 6.8 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at (-10°C) for 1.5 h. After complete conversion (TLC), a solution of sodium azide (501 mg, 7.7 mmol, 1.7 eq.) in H₂O (2 mL) was then added in one portion. After 1.5 h at r.t., the resulting heterogeneous mixture was filtered, the solvent was removed under reduced pressure without any heating, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3×25 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and carefully concentrated in vacuo. The crude acyl azide (**intermediate 1**) was dissolved in anhydrous toluene (10 mL) and the solution was refluxed for 2 h, and then cooled to r.t. The resulting mixture was evaporated without any heating. The crude residue (**intermediate 2**) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (15 mL), the desired amine (1.0 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. for desired time. The solution was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography to afford compound **39–48**.

General Procedure B: synthesis of *N*-3-Substituted Pyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,4-diones



In a classical flask, compound **39–48** (1.0 mmol) was dissolved in EtOH (10 mL) and 2.68 M NaOEt in EtOH (380 μL , 1.0 mmol) was added. The reaction mixture was refluxed for 8 h, and the solvent was distilled under reduced pressure. To the crude residue, a mixture of H₂O–AcOH (10 mL, 8:2) was added. The precipitate was collected by filtration and washed several times with Et₂O (3×10 mL) to yield compound **51–60**.

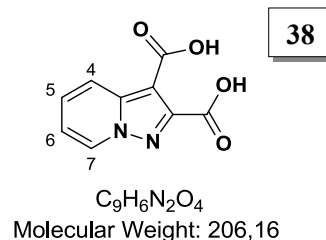
3-(Methoxycarbonyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2-carboxylic acid



Procedure: To a mixture of **2** (500 mg, 2.1 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (30 mL) was added NaOH (2N) (2.1 mmol, 1.0 eq.) in one portion. The solution was stirred at room temperature for 3 h, and then the solvent was removed. The residue was dissolved in H₂O (100 mL) and the mixture was acidified to pH 1 using 10% aq HCl. Extractions were performed with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) and the combined organic layers were concentrated in *vacuo* to give **37** as a white solid (429 mg, 91%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ	14.62 (s, CO ₂ H), 8.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, H ₇), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, H ₄), 7.61 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, H ₅), 7.19 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, H ₆), 4.12 (s, 3 H, OCH ₃).
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ	167.9 (CO), 160.2 (CO), 147.0 (Cq), 141.9 (Cq), 130.1 (CH ₇), 129.5 (CH ₄), 120.4 (CH ₅), 116.4 (CH ₆), 101.1 (Cq), 53.5 (CH ₃).
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν	3091, 3024, 2574, 1745, 1610, 1486, 1443, 1368, 1298, 1226, 1090, 962, 819, 771, 671.
HRMS (EI-MS)	<i>m/z</i> calcd for C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₄ : 221.0557, [M+H] ⁺ , found: 221.0558.
R_f (PE/AcOEt, 8/2)	0.10
M.p	220 – 222 °C

Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2,3-dicarboxylic acid



Procedure: To a mixture of **2** (500 mg, 2.1 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (30 mL) was added NaOH (2N) (2.1 mmol, 1.0 eq.) in one portion. The solution was stirred in methanol refluxing for 2 h, and then the solvent was removed. The residue was dissolved in H₂O (100 mL) and the mixture was acidified to pH 1 using 10% aq HCl. The resulting precipitate was filtered and washed with water then dried to give **38** as a white solid (416 mg, 89%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 8.88 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 8.16 (d, *J* = 8.0, 1.2 Hz, H₄), 7.70-7.58 (m, H₅), 7.19 (td, *J* = 6.8, 1.4 Hz, H₆).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO- *d*₆) δ 164.2 (CO), 164.1 (CO), 147.7 (Cq), 140.9 (Cq), 129.9 (CH₇), 128.9 (CH₄), 119.2 (CH₅), 115.8 (CH₆), 102.4 (Cq).

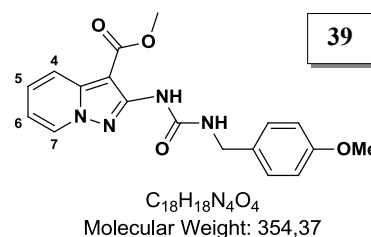
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3475, 3341, 1697, 1506, 1310, 1220, 1030, 782.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₉H₇N₂O₄: 207.0400, [M+H]⁺, found: 207.0400.

R_f (PE/AcOEt, 8/2) 0.01

M.p 219 – 220°C

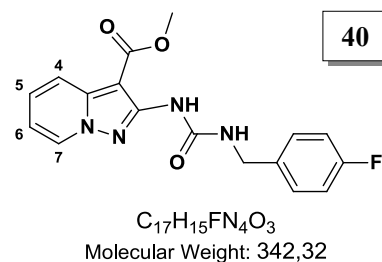
Methyl 2-[3-(4-Methoxybenzyl)ureido]pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate



Procedure: The reaction was carried out as described in general procedure **A** using 4-methoxybenzylamine (0.6 mL, 4.5 mmol, 1.0 eq.) to afford **39**, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a white solid (1.29 g, 81 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ	8.69 (s, 1H, <u>NH</u>), 8.52 (s, 1H, <u>NH</u>), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, H ₇), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, H ₄), 7.57 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, H ₅), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H _{benz}), 7.09 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, H ₆), 6.89 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H _{benz}), 4.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H, <u>CH₂N</u>), 3.86 (s, 3H, <u>OCH₃</u>), 3.72 (s, 3H, <u>OCH₃</u>).
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ	164.4 (CO), 158.7 (CO), 153.2 (Cq), 152.9 (Cq), 140.1 (Cq), 131.9 (Cq), 130.1 (2 × CH ₄ <u>7</u>), 128.9 (2×CH _{ph}), 117.4 (CH ₅), 114.5 (CH ₆), 114.2 (2×CH _{ph}), 87.8 (Cq), 55.5 (CH ₃), 51.7 (CH ₃), 43.0 (CH ₂).
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν	3326, 1695, 1546, 1514, 1442, 1296, 1238, 1105, 782, 752, 645.
HRMS (EI-MS)	<i>m/z</i> calcd for C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ : 355.1401, [M+H] ⁺ , found: 355.1403.
R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8 /0.2)	0.33
M.p	130 – 132 °C

Methyl 2-[3-(4-Fluorobenzyl)ureido]pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate



Procedure: The reaction was carried out as described in general procedure **A** using 4-fluorobenzylamine (0.52 mL, 4.5 mmol, 1.0 eq.) to afford **40**, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a beige solid (969 mg, 63 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H, NH), 8.48 (s, 1H, NH), 8.26 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, H₄), 7.46–7.33 (m, 2H+H₅), 7.02 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H_{ph}), 6.89 (m, H₆), 4.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂N), 3.94 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.05 (CO), 162.0 (d, ¹*J*_{C-F} = 245 Hz, CF), 157.0 (CO), 154.0 (Cq), 140.8 (Cq), 134.9 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.1 Hz, Cq), 129.06 (d, ³*J*_{C-F} = 8.1 Hz, 2×CH_{benz}), 128.63 (CH₇), 128.6 (CH₅), 118.0 (CH₄), 115.38 (d, ²*J*_{C-F} = 21.5 Hz, 2×CH_{benz}), 113.3 (CH₆), 88.5 (Cq), 51.4 (CH₃), 43.4 (CH₂).

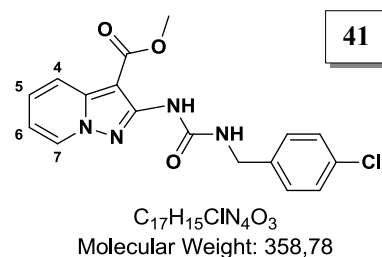
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3329, 3303, 2955, 2162, 1664, 1533, 1443, 1355, 1305, 1219, 1091, 840, 781, 687.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₅FN₄O₃: 343.1201, [M+H]⁺, found: 343.1202.

R_f (PE/AcOEt, 3/7) 0.33

M.p 142 – 144 °C

Methyl 2-[3-(4-Chlorobenzyl)ureido]pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate



Procedure: The reaction was carried out as described in general procedure **A** using 4-chlorobenzylamine (0.55 mL, 4.5 mmol, 1.0 eq.) to afford **41**, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a beige solid (1.22 g, 76 %).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H, NH), 8.50 (s, 1H, NH), 8.27 (d, $J = 6.8$ Hz, H_7), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, H_4), 7.41 (t, $J = 8.8$ Hz, H_5), 7.35–7.27 (m, 4 H_{benz}), 6.90 (td, $J = 6.9, 1.3$ Hz, H_6), 4.59 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H, CH_2N), 3.94 (s, 3 H, OCH_3).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5 (CO), 155.4 (Cq), 154.4 (CO), 142.2 (Cq), 139.1 (Cq), 134.3 (Cq), 130.2 (2 $\times CH_{ph}$), 130.1 (2 $\times CH_{ph}$), 130.0 (2 $\times CH_{5,7}$), 119.4 (CH_4), 114.8 (CH_6), 89.9 (Cq), 52.8 (CH_3), 44.9 (CH_2).

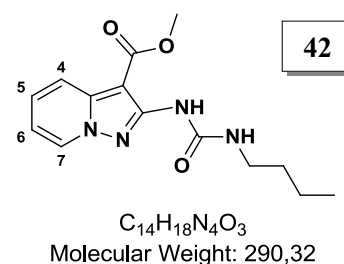
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3317, 3117, 2954, 2848, 1664, 1531, 1442, 1308, 1231, 1127, 1011, 907, 839, 782, 749, 695, 652.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{17}H_{15}ClN_4O_3$: 359.0905, $[M+H]^+$, found: 359.0906.

R_f (PE/AcOEt, 3/7) 0.5

M.p 168 – 170 °C

Methyl 2-(3-Butylureido)pyrazolo [1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate



Procedure: The reaction was carried out as described in general procedure **A** using *n*-butylamine (0.45 mL, 4.5 mmol, 1.0 eq.) to afford **42**, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a beige solid (835 mg, 64 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H, NH), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, H_7), 8.08 (s, 1H, NH), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, H_4), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, H_5), 6.92 (t, $J = 8.0$ Hz, H_6), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 3.44 – 3.40(m, 2H, CH_2), 1.66–1.62 (m, 2H, CH_2), 1.48–1.44 (m, 2H, CH_2), 0.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.0 (CO), 153.9 ($2 \times \text{Cq}$), 140.8 (CO), 128.6 (CH_7), 128.4 (CH_5), 117.9 (CH_4), 113.2 (CH_6), 88.4 (Cq), 51.3 (OCH_3), 40.0 (CH_2), 32.0 (CH_2), 20.2 (CH_2), 13.8 (CH_3).

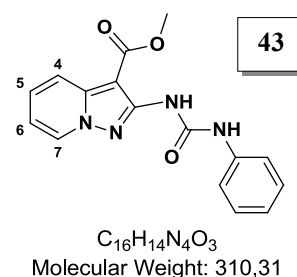
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3332, 3118, 2953, 2872, 1669, 1531, 1441, 1290, 1234, 1114, 1015, 893, 781, 666.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{14}H_{18}N_4O_3$: 291.1452, $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 291.1454.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.53

M.p 98 °C

Methyl 2-(3-Phenylureido)pyrazolo [1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate



Procedure: The reaction was carried out as described in general procedure **A** using aniline (0.41 mL, 4.5 mmol, 1.0 eq.) to afford **43**, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a white solid (1.07 g, 77 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.25 (s, 1H, NH), 8.68 (s, 1H, NH), 8.39 (dt, *J* = 6.8, 0.9 Hz, H₇), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, H₄), 7.70– 7.54 (m, 2H_{ph}), 7.46 (ddd, *J* = 8.8, 7.0, 1.1 Hz, H₅), 7.19 – 6.96 (m, 2H_{ph}), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H_{ph}), 6.97 (td, *J* = 6.8, 1.4 Hz, H₆), 3.96 (s, OCH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153.4 (CO), 151.2 (Cq), 140.8 (CO), 138.3 (Cq), 129.0 (2 × CH_{ph}), 128.8 (CH₇), 128.7 (CH_{ph}), 123.7 (CH₅), 120.2 (2 × CH_{ph}), 118.2 (CH₄), 113.8 (CH₆), 105.9 (Cq), 88.7 (Cq), 51.4 (CH₃).

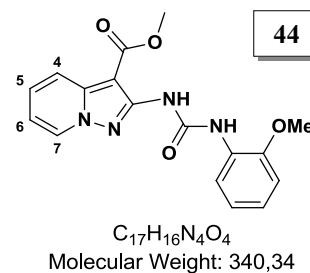
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3339, 3278, 3100, 2163, 1794, 1667, 1541, 1447, 1323, 1208, 1117, 1039, 920, 783, 689, 613.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₆H₁₄N₄O₃: 311.1139, [M+H]⁺, found: 311.1140.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.7

M.p 153 – 155 °C

Methyl 2-[3-(2-Methoxyphenyl)ureido]pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate



Procedure: The reaction was carried out as described in general procedure **A** using *o*-anisidine (0.51 mL, 4.5 mmol, 1.0 eq.) to afford **44**, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a light pink solid (1.12 g, 73 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.67 (s, 1H, NH), 8.64 (s, 1H, NH), 8.39 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, H₇), 8.34 (d, *J* = 6.8, H_{ph}), 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, H₄), 7.43 (t, *J* = 8.7 Hz, H₅), 7.11–6.78 (m, 3H_{ph}+H₆), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.1 (CO), 152.7 (CO), 151.1 (Cq), 148.5 (Cq), 128.6 (CH_{ph}), 128.6 (CH₅), 128.5 (Cq), 123.0 (CH_{ph}), 121.2 (CH_{ph}), 119.9 (CH₇), 118.1 (CH₄), 113.5 (CH_{ph}), 110.2 (CH₆), 88.6 (Cq), 56.1 (CH₃), 51.4 (CH₃).

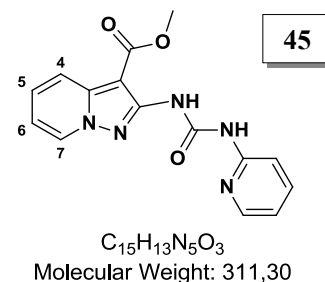
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3425, 3344, 2949, 2162, 1825, 1671, 1601, 1533, 1377, 1344, 1207, 1110, 1025, 783, 751, 631.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₆N₄O₄: 341.1244, [M+H]⁺, found: 341.1245.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.63

M.p 222 – 224 °C

**Methyl 2-(3-Pyridin-2-ylureido)
pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate**



Procedure: The reaction was carried out as described in general procedure **A** using 2-aminopyridine (0.427 g, 4.5 mmol, 1.0 eq.) (reaction time: 6 h) to afford **45**, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a white solid (0.716 g, 51 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.67 (s, 1H, NH), 8.88 (s, 1H, NH), 8.52 (dd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H_8), 8.39–8.30 (m, 1H_{pyri}), 8.16 (s, 1H_{pyri}), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, H_5), 7.71 (ddd, $J = 8.7, 7.4, 1.2$ Hz, 1H_{pyri}), 7.52–7.37 (m, H_6), 7.05–6.99 (m, H_{pyri}), 6.94 (td, $J = 7.1, 1.3$ Hz, H_7), 3.96 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.1 (CO), 152.3 (CO), 152.1 (Cq), 150.9 (Cq), 147.7 (CH_{pyri}), 140.6 (Cq), 138.2 (CH_{pyri}), 129.1 (CH_8), 128.7 (CH_6), 119.0 (CH_{pyri}), 118.0 (CH_5), 113.8 (CH_{pyri}), 113.5 (CH_7), 88.8 (Cq), 51.4 (CH_3).

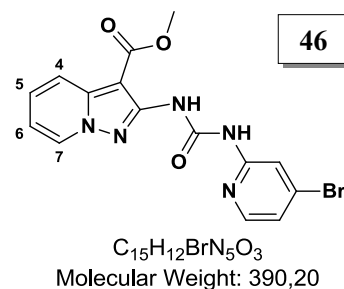
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3323, 3251, 3118, 2952, 1697, 1669, 1531, 1432, 1305, 1207, 1154, 990, 782, 649, 619.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{15}H_{13}N_5O_3$: 312.1091, $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 312.1092.

R_f (PE/AcOEt, 3/7) 0.26

M.p 242 – 244 °C

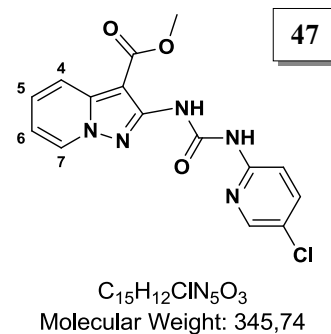
Methyl 2-[3-(4-Bromopyridin-2-yl)ureido]pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate



Procedure: The reaction was carried out as described in general procedure **A** using 2-amino-4-bromopyridine (0.785 g, 4.5 mmol, 1.0 eq.) (reaction time: 6 h) to afford **46**, after a flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a white solid (0.93 g, 53 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ	10.82 (s, 1H, NH), 8.92 (s, 1H, NH), 8.55 (dd, <i>J</i> = 6.8, 0.9 Hz, H ₆), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H _{pyri}), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H _{pyri}), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, H ₄), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.4 Hz, 1H _{pyri}), 7.48 (ddd, <i>J</i> = 8.8, 7.0, 1.0 Hz, H ₅), 6.99 (td, <i>J</i> = 6.9, 1.3 Hz, H ₆), 3.99 (s, 3H, OCH ₃).
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ	171.3 (CO), 152.2 (CO), 150.9 (Cq), 150.8 (Cq), 148.6 (CH _{ph}), 140.6 (CH _{ph}), 129.1 (CH ₇), 128.9 (CH ₅), 118.1 (CH ₄), 115.1 (CH _{ph}), 113.9 (Cq), 113.7 (CH ₆), 88.8 (Cq), 51.5 (CH ₃).
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν	3564, 3307, 3127, 3928, 2851, 1702, 1661, 1528, 1443, 1373, 1240, 1117, 915, 831, 737, 630.
HRMS (EI-MS)	<i>m/z</i> calcd for C ₁₅ H ₁₂ BrN ₅ O ₃ : 390.0196, [M+H] ⁺ , found: 390.0196.
R_f (PE/AcOEt, 3/7)	0.26
M.p	172 – 174 °C

Methyl 2-[3-(5-Chloropyridin-2-yl)ureido]pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate



Procedure: The reaction was carried out as described in general procedure **A** using 2-amino-5-chloropyridine (0.583 g, 4.5 mmol, 1.0 eq.) (reaction time: 6 h) to afford **47**, after flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a white solid (1.01 g, 65 %).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 10.83 (s, 1H, NH), 8.94 (s, 1H, NH), 8.56 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 8.30 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H_{pyri}), 8.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H_{pyri}), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, H₄), 7.69 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H_{pyri}), 7.49 (ddd, *J* = 8.9, 7.0, 1.1 Hz, H₅), 6.99 (td, *J* = 6.9, 1.4 Hz, H₆), 3.99 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 165.6 (CO), 153.7 (CO), 152.2 (Cq), 151.9 (Cq), 147.8 (CH_{pyri}), 142.0 (Cq), 139.3 (CH_{pyri}), 130.5 (CH₇), 130.3 (CH₅), 127.5 (Cq), 119.5 (CH₄), 116.0 (CH_{pyri}), 115.1 (CH₆), 90.3 (Cq), 52.9 (CH₃).

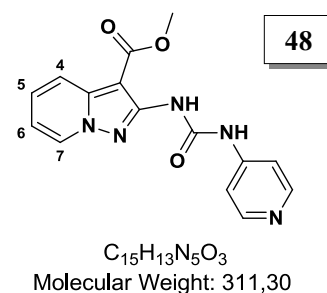
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3557, 3306, 3126, 2852, 1826, 1702, 1663, 1528, 1376, 1354, 1241, 1120, 1009, 833, 779, 635.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₅H₁₂ClN₅O₃: 346.0701, [M+H]⁺, found: 346.0700.

R_f (PE/AcOEt, 3/7) 0.26

M.p 232 – 234 °C

**Methyl 2-(3-Pyridin-4-ylureido)pyrazolo
[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate**



Procedure: The reaction was carried out as described in general procedure **A** using 4-aminopyridine (0.427 g, 4.5 mmol, 1.0 eq.) (reaction time: 6 h) to afford **48**, after flash chromatography (PE–EtOAc, 3:7), as a white solid (926 mg, 66 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.52 (s, 1H, NH), 8.84 (s, 1H, NH), 8.54–8.48 (m, 2H_{pyri}), 8.42 (d, *J* = 6.9 Hz, H₇), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, H₄), 7.58–7.55 (m, 2H_{pyri}), 7.49 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.1 Hz, H₅), 7.01 (td, *J* = 7.0, 1.4 Hz, H₆), 3.97 (s, 3H, OCH₃).

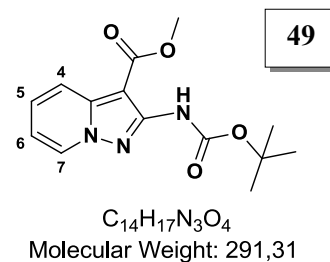
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.1 (CO), 152.4 (CO), 150.8 (Cq), 150.6 (2 × CH_{pyri}), 145.5 (Cq), 140.7 (Cq), 129.0 (CH₅), 128.7 (CH₇), 118.3 (CH₄), 113.9 (CH₆), 113.8 (2 × CH_{pyri}), 88.9 (Cq), 51.6 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3327, 3189, 3104, 2960, 1713, 1678, 1537, 1339, 1242, 1131, 1034, 814, 780, 637.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₅H₁₃N₅O₃ : 312.1091, [M+H]⁺, found: 312.1092.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.10

M.p 178 – 180 °C

**Methyl 2-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrazolo
[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate**


Procedure: Compound **49** was prepared from acid **37** (1 g, 4.5 mmol, 1.0 eq.). After the initial acyl azide synthesis (**intermediate 1**), as described in the general procedure for ureas **39–48**, *t*-BuOH (20 mL) was added and the mixture was refluxed for 6 h. The solvent was evaporated and the crude material was purified by column chromatography (PE–EtOAc, 3:7) to give **49** (1.11 g, 85%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (s, 1H, NH), 8.75 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, H₄), 7.59 (ddd, *J* = 8.7, 7.0, 1.0 Hz, H₅), 7.12 (td, *J* = 6.9, 1.4 Hz, H₆), 3.83 (s, 3H, O-CH₃), 1.48 (s, 9H, 3×CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.9 (CO), 151.3 (CO), 150.5 (Cq), 139.9 (Cq), 129.7 (CH₇), 128.9 (CH₅), 117.2 (CH₄), 114.1 (CH₆), 90.7 (Cq), 80.2 (Cq), 51.2 (CH₃), 27.8 (3×CH₃).

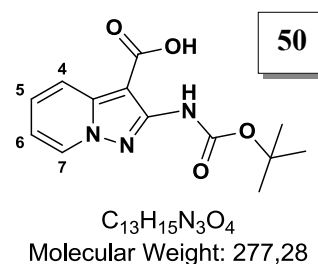
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3343, 3084, 3042, 2984, 1742, 1667, 1530, 1462, 1389, 1285, 1150, 1054, 784, 697, 626.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₄H₁₇N₃O₄: 292.1292, [M+H]⁺, found: 292.1292.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.60

M.p 183 – 185 °C

2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrazolo [1,5-*a*]pyridine-3-carboxylic Acid



Procedure: In a round-bottomed flask, compound **49** (1.2 g, 4.1 mmol, 1 eq.) was dissolved in MeOH (15 mL). Aqueous solution NaOH (2 N) (14.4 mmol, 3.5 eq.) was added and the reaction mixture was stirred overnight at 40°C. The solvent was evaporated on a rotary evaporator and H₂O (20 mL) was added to the remaining material. The solution was acidified with HCl (1 M) until pH 2 and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 100 mL). The combined extracts were dried over MgSO₄ and concentrated to give **50** as a pink solid (1.14 g) in a quantitative yield.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H, NH), 8.70 (d, *J* = 8.0 Hz, H₇), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, H₄), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, H₅), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, H₆), 1.50 (s, 9H, 3×CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.4 (CO), 151.7 (CO), 149.9 (Cq), 139.9 (Cq), 129.6 (CH₇), 128.7 (CH₅), 117.2 (CH₄), 113.8 (CH₆), 90.1 (Cq), 80.3 (Cq), 27.8 (3×CH₃).

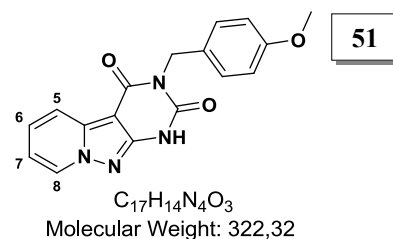
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3335, 3080, 2980, 2165, 1748, 1655, 1568, 1530, 1481, 1339, 1289, 1255, 1130, 1055, 919, 861, 787, 752, 699.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₃H₁₅N₃O₄: 278.1132, [M+H]⁺, found: 278.1135

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.23

M.p 258 – 260 °C

3-(4-Methoxybenzyl)pyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,4-dione



Procedure: Compound **51** was prepared starting from compound **39** following the general procedure **B**, and was isolated as a white solid (296 mg, 92%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.07 (s, 1H, NH), 8.83 (d, *J* = 8.0 Hz, H₈), 8.35 (d, *J* = 8.0 Hz, H₅), 7.65 (t, *J* = 8.0 Hz, H₆), 7.32–7.30 (m, 2H_{benz}+H₇), 6.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H_{benz}), 4.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂N), 3.72 (s, 3 H, OCH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.2 (CO), 162.1 (CO), 158.4 (Cq), 144.6 (Cq), 142.6 (Cq), 130.0 (Cq), 129.4 (CH₅), 129.0 (2 × CH_{benz}), 128.9 (CH₆), 119.7 (CH₈), 116.7 (CH₇), 113.7 (2 × CH_{benz}), 103.7 (Cq), 55.0 (CH₃), 42.3 (CH₂).

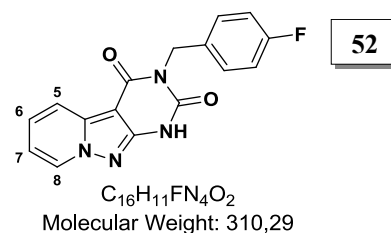
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3219, 3117, 2996, 2804, 1978, 1703, 1638, 1511, 1433, 1320, 1245, 1180, 919, 856, 779, 695.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₄N₄O₃ : 323.1139, [M+H]⁺, found: 323.1140.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8/0.2) 0.30

M.p 312 – 314 °C

3-(4-Fluorobenzyl)pyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,4-dione



Procedure: Compound **52** was prepared starting from compound **40** following the general procedure **B**, and was isolated as a white solid (300 mg, 97%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (s, 1H, NH), 8.86 (d, *J* = 6.9 Hz, H₈), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, H₅), 7.68 (t, *J* = 8.0 Hz, H₆), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 5.4 Hz, 2H_{benz}), 7.23 (t, *J* = 7.0 Hz, H₇), 7.13 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H_{benz}), 5.04 (s, 2H, CH₂).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.7 (d, ¹*J*_{C-F} = 242 Hz, CF), 158.7 (CO), 152.8 (CO), 152.0 (Cq), 138.8 (Cq), 134.6 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.3 Hz, Cq), 130.6 (CH₅), 130.1 (d, ³*J*_{C-F} = 8.1 Hz, 2×CH_{benz}), 129.9 (CH₆), 116.7 (CH₈), 115.6 (CH₇), 115.5 (d, ²*J*_{C-F} = 21.5 Hz, 2×CH_{benz}), 89.8 (Cq), 42.3 (CH₂).

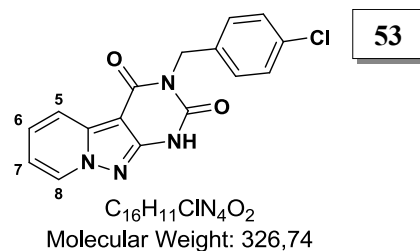
IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 3209, 3119, 2917, 2110, 1710, 1668, 1507, 1436, 1336, 1220, 1154, 1088, 921, 861, 748.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for C₁₆H₁₁FN₄O₂: 311.0939, [M+H]⁺, found: 311.0939.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8/0.2) 0.30

M.p > 370 °C

3-(4-Chlorobenzyl)pyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine- 2,4-dione



Procedure: Compound **53** was prepared starting from compound **41** following the general procedure **B**, and was isolated as a white solid (229 mg, 70%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.17 (s, 1H, NH), 8.86 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, H₅), 7.77–7.63 (m, H₆), 7.48–7.24 (m, 4H_{benz}), 7.23 (td, *J* = 7.0, 1.4 Hz, H₇), 5.05 (s, 2H, CH₂).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.8 (CO), 153.2 (CO), 152.2 (Cq), 138.9 (Cq), 137.5 (Cq), 132.0 (Cq), 130.7 (CH₅), 129.9 (CH₆), 129.8 (2×CH_{benz}), 128.7 (2×CH_{benz}), 116.8 (CH₈), 115.6 (CH₇), 89.9 (Cq), 42.5 (CH₂).

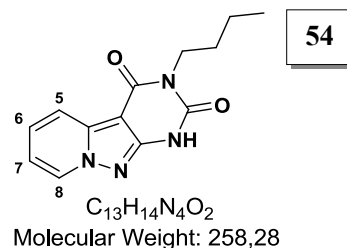
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3105, 3073, 2912, 2853, 1717, 1651, 1432, 1375, 1294, 1087, 922, 797, 694.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₆H₁₁ClN₄O₂: 327.0643, [M+H]⁺, found: 327.0644.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8/0.2) 0.30

M.p 343 – 345 °C

3-Butylpyrido[2',1':5,1]pyrazolo [3,4-*d*]pyrimidine-2,4-dione



Procedure: Compound **54** was prepared starting from compound **42** following the general procedure **B**, and was isolated as a white solid (163 mg, 63%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (s, 1H, NH), 8.83 (d, J = 6.9 Hz, H₈), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, H₅), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, H₆), 7.20 (t, J = 6.8 Hz, H₇), 3.86 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.58–1.51 (m, 2H, CH₂), 1.35–1.26 (m, 2H, CH₂), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 158.8 (CO), 152.8 (CO), 152.0 (Cq), 138.8 (Cq), 130.6 (CH₅), 129.8 (CH₆), 116.7 (CH₈), 115.4 (CH₇), 89.9 (Cq), 39.6 (CH₂), 30.3 (CH₂), 20.1 (CH₂), 14.2 (CH₃).

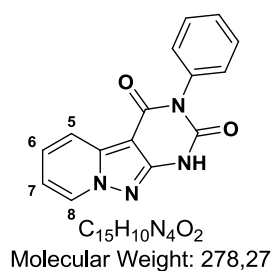
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3241, 3191, 2948, 2867, 1708, 1654, 1436, 1349, 1286, 1084, 926, 749, 695.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{13}H_{14}N_4O_2$: 259.1190, $[M+H]^+$, found: 259.1191.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8/0.2) 0.33

M.p 264 °C

3-Phenylpyrido[2',1':5,1]pyrazolo [3,4-*d*]pyrimidine-2,4-dione



Procedure: Compound **55** was prepared starting from compound **43** following the general procedure **B**, and was isolated as a white solid; yield: 261 mg (94%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H, NH), 8.90 (d, J = 6.9 Hz, H₈), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, H₅), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, H₆), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H_{ph}), 7.47–7.39 (m, 1H_{ph}), 7.37–7.25 (m, 2H_{ph}), 7.24 (td, J = 7.0, 1.5 Hz, H₇).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 158.9 (CO), 153.2 (CO), 152.1 (Cq), 139.1 (Cq), 136.4 (Cq), 130.7 (CH₈), 130.1 (CH₆), 130.0 (2×CH_{ph}), 129.2 (2×CH_{ph}), 128.3 (CH_{ph}), 116.7 (CH₅), 115.6 (CH₇), 90.2 (Cq).

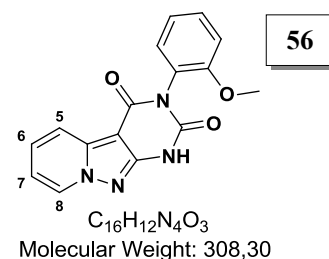
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3108, 2853, 2796, 2162, 1714, 1667, 1555, 1493, 1446, 1292, 1120, 817, 773, 692, 613.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{15}H_{10}N_4O_2$: 279.0877, $[M+H]^+$, found: 279.0876.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8/0.2) 0.3

M.p 361 – 363 °C

3-(2-Methoxyphenyl)pyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,4-dione



Procedure: Compound **56** was prepared starting from compound **44** following the general procedure **B**, and was isolated as a white solid (286 mg, 93%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.12 (s, 1H, NH), 8.90 (d, *J* = 6.9 Hz, H₈), 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, H₅), 7.69 (t, *J* = 7.7 Hz, H₆), 7.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H_{ph}), 7.26–7.23 (m, 2 H, 1H_{ph}+H₇), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H_{ph}), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H_{ph}), 3.73 (s, 3 H, OCH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.4 (CO), 155.7 (CO), 153.2 (Cq), 151.6 (Cq), 139.0 (Cq), 131.2 (CH_{ph}), 130.7 (CH₈), 130.1 (CH_{ph}+CH₆), 124.8 (Cq), 120.8 (CH_{ph}), 116.7 (CH₅), 115.6 (CH₇), 112.4 (CH_{ph}), 90.0 (Cq), 56.0 (CH₃).

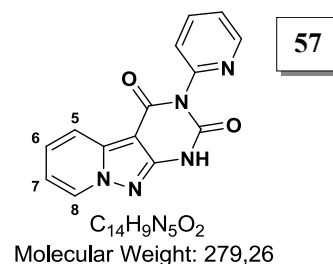
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3115, 3004, 2839, 1979, 1703, 1661, 1643, 1501, 1421, 1359, 1190, 1026, 874, 773, 610.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₆H₁₂N₄O₃: 309.0982, [M+H]⁺, found: 309.0982.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8/0.2) 0.26

M.p 330 – 332 °C

3-Pyridin-2-ylpyrido[2',1':5,1]pyrazolo [3,4-*d*]pyrimidine-2,4- dione



Procedure: Compound **57** was prepared starting from compound **45** following the general procedure **B**, and was isolated as a white solid (240 mg, 86%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, $J = 6.8$ Hz, H_8), 8.64– 8.57 (m, $1H_{\text{ph}}$), 7.99 (td, $J = 7.7, 2.0$ Hz, $1H_{\text{ph}}$), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, H_5), 7.68 (t, $J = 8.4$ Hz, H_6), 7.49 (t, $J = 6.5$ Hz, $2H_{\text{ph}}$), 7.24 (td, $J = 7.0, 1.2$ Hz, H_7).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 158.9 (CO), 154.0 (CO), 152.3 (Cq), 150.2 (Cq), 149.7 (CH_{ph}), 139.0 (Cq), 149 (CH_{ph}), 130.7 (CH_8), 130.1 (CH_6), 125.3 (CH_{ph}), 124.3 (CH_{ph}), 116.7 (CH_5), 115.6 (CH_7), 90.1 (Cq).

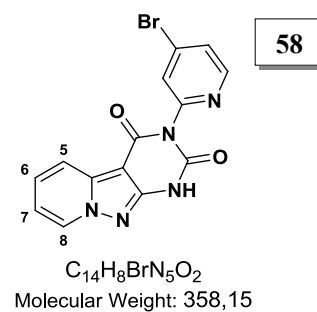
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3183, 2992, 2856, 2162, 1725, 1652, 1588, 1422, 1349, 1138, 1014, 885, 775, 610.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{14}H_9N_5O_2$: 280.0829, $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 280.0828.

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9.8/0.2) 0.13

M.p 332 – 334 °C

3-(4-Bromopyridin-2-yl)pyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,4-dione



Procedure: Compound **58** was prepared starting from compound **46** following the general procedure **B**, and was isolated as a white solid (299 mg, 84%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.30 (s, 1H, NH), 8.92 (d, *J* = 6.9 Hz, H₈), 8.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H_{pyri}), 8.27 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H_{pyri}), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, H₅), 7.71 (t, *J* = 7.9 Hz, H₆), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H_{pyri}), 7.27 (t, *J* = 6.5 Hz, H₇).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.5 (CO), 153.3 (CO), 151.7 (Cq), 150.5 (CH_{pyri}), 149.0 (Cq), 141.7 (CH_{pyri}), 139.0 (Cq), 130.9 (CH₈), 130.4 (CH₆), 127.3 (CH_{pyri}), 120.7 (Cq), 116.8 (CH₅), 115.9 (CH₇), 90.0 (Cq).

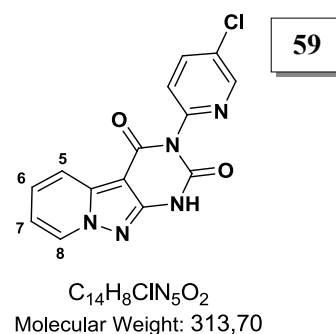
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3193, 3067, 2914, 2162, 1716, 1680, 1422, 1292, 1134, 1008, 820, 760, 698.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₄H₈BrN₅O₂: 357.9934, [M+H]⁺, found: 357.9933.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8/0.2) 0.16

M.p 338 – 340 °C

3-(5-Chloropyridin-2-yl)pyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,4-dione



Procedure: Compound **59** was prepared starting from compound **47** following the general procedure **B**, and was isolated as a white solid (256 mg, 82%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 8.66 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H_{pyri}), 8.12 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H_{pyri}), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, H₅), 7.66 (t, *J* = 7.9 Hz, H₆), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H_{pyri}), 7.22 (td, *J* = 7.0, 1.2 Hz, H₇).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159.1 (CO), 155.4 (CO), 152.8 (Cq), 149.3 (Cq), 148.2 (CH_{pyri}), 139.0 (Cq), 138.7 (CH_{pyri}), 131.3 (Cq), 130.6 (CH₈), 129.8 (CH₆), 126.8 (CH_{pyri}), 116.6 (CH₅), 115.4 (CH₇), 90.1 (Cq).

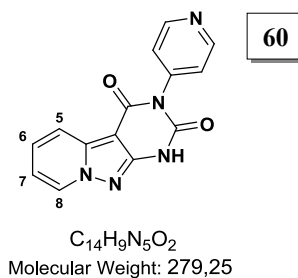
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3186, 3092, 2919, 2161, 1724, 1672, 1565, 1423, 1289, 1016, 825, 744, 618.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₄H₈ClN₅O₂: 314.0439, [M+H]⁺, found: 314.0440.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8/0.2) 0.16

M.p 323 – 325 °C

3-Pyridin-4-ylpyrido[2',1':5,1]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,4- dione



Procedure: Compound **60** was prepared starting from compound **48** following the general procedure **B**, and was isolated as a white solid (229 mg, 82%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.30 (s, 1H, NH), 8.92 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 8.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H_{pyri}), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, H₅), 7.71 (t, *J* = 7.5 Hz, H₆), 7.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H_{pyri}), 7.26 (td, *J* = 7.0, 1.3 Hz, H₇).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.2 (CO), 153.2 (CO), 151.5 (Cq), 150.8 (2 × CH_{pyri}), 144.3 (Cq), 139.1 (Cq), 130.9 (CH₈), 130.3 (CH₆), 125.5 (2×CH_{pyri}), 116.8 (CH₅), 115.8 (CH₇), 90.1 (Cq).

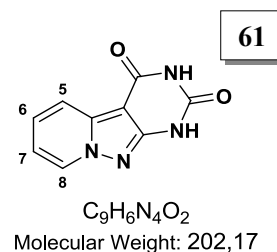
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3108, 2987, 2854, 2161, 1976, 1723, 1654, 1510, 1350, 1287, 1113, 1010, 891, 767, 681.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₄H₉N₅O₂: 280.0829, [M+H]⁺, found: 280.0830.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9.8/0.2) 0.06

M.p >370 °C

Pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione



Procedure: A mixture of compound **50** (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.), anisole (8 mL) and AlCl_3 (200 mg, 1.5 mmol, 10.0 eq.) was heated at 40 °C for 12 h, and then cooled to r.t. The reaction mixture was poured onto iced water under vigorous stirring; the residue was collected by filtration, and washed with H_2O (2×20 mL) and acetone (2×20 mL) to obtain **61** as a white solid (30 mg) in quantitative yield.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.72 (s, 1H, NH), 10.81 (s, 1H, NH), 8.81 (d, $J = 7.2$ Hz, H_8), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, H_5), 7.63 (t, $J = 7.9$ Hz, H_6), 7.18 (t, $J = 7.0$ Hz, H_7)

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 159.6 (CO), 154.5 (CO), 152.3 (Cq), 138.6 (Cq), 130.6 (CH_8), 129.7 (CH_6), 116.7 (CH_5), 115.3 (CH_7), 90.3 (Cq).

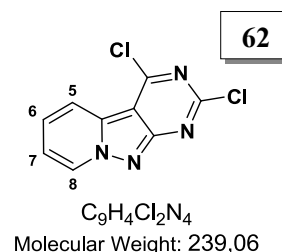
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3179, 3023, 2846, 1721, 1648, 1582, 1447, 1318, 1292, 1145, 1018, 885, 748, 614.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$: 203.0567, $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 203.0568.

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9.8/0.2) 0.16

M.p >370 °C

2,4-Dichloropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: A mixture containing compound **61** (100 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq.) and PCl_5 (412 mg, 2.0 mmol, 4.0 eq.) in POCl_3 (2 mL) was refluxed for 12 h, then cooled to r.t. Excess POCl_3 was evaporated, and the residue was neutralized with aq Na_2CO_3 soln and extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (PE–EtOAc, 2:8) to afford **62** as a white solid (84 mg, 71%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ	9.35 (d, $J = 6.8$ Hz, H_8), 8.56 (d, $J = 8.6$ Hz, H_5), 8.07 (t, $J = 7.9$ Hz, H_6), 7.81 (t, $J = 6.9$ Hz, H_7).
^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, DEPT) δ	131.67 (CH_8), 131.05 (CH_6), 121.62 (CH_5), 120.45 (CH_7).
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν	3054, 1645, 1585, 1507, 1387, 1290, 1182, 1010, 992, 786, 672.
HRMS (EI-MS)	m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_4$: 238.9886, $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 238.9888.
R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9.8/0.2)	0.16
M.p	>370 °C

Products of Chapter IV:

General procedure A: S_NAr from **70**

To a solution of **70** (100 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (7 mL), were successively added the corresponding amine (R_1R_2NH) (1.0 eq.) and Et_3N (41 mg, 0.4 mmol, 1.05 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature (or 80 °C, see table 19, page 108) until the complete conversion to the mono-aminated product. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel column chromatography to the mono-aminated compound **71-78**.

General procedure B for the direct amination *via* C-OH bond activation with PyBrOP:

In microwave vial, (100 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq.) of **70** and PyBrOP (240 mg, 0.51 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in 1,4-dioxane (4 mL). Et_3N (0.17 mL, 1.29 mmol, 3 eq.) was then added and degassed by argon bubbling for 10 min. The sealed tube was heated at 80 °C, after stirring for 4h, the corresponding amine (2.0 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred for the required time at the same temperature (see Table 20, page 111). After cooling, solvents were evaporated under reduced pressure and the crude residue purified by silica gel column chromatography to give the desired mono-aminated compound **71-78**.

Typical procedure C for the direct arylation *via* C-OH bond activation with PyBrOP:

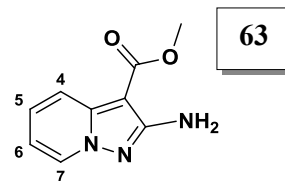
To a argon degazed solution of **69** (100 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq.) in 1,2-dioxane (4 mL), were added successively in a sealed tube, PyBrOP (240 mg, 0.51 mmol, 1.2 eq.) and Et_3N (0.17 mL, 1.29 mmol, 3.0 eq.) under inert atmosphere. After 18 hours at 80 °C, the reaction mixture was cooled and a solution containing the required arylboronic acid (2.0 equiv.), Na_2CO_3 (227 mg, 2.15 mmol, 5.0 eq.) and $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (35 mg, 0.043 mmol, 10% mol) in H_2O (1 mL) was added. The sealed vial was heated at 110 °C stirred for additional 24h. After cooling at room temperature, volatiles were

evaporated under reduced pressure and the crude material diluted in CH₂Cl₂ (20 mL). The organic layer was washed with water (10 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography to give the desired mono-arylated compound **79-85**.

Typical procedure D for Liebeskind–Srogl cross-coupling reaction:

Compound **73** or **79** (70 mg, 1 eq.), aryl boronic acid (1.5 eq.), Cu-(I) thiophene-2-carboxylate (CuTC) (3 eq.), and Pd(PPh₃)₄ (10% mol) were dissolved in anhydrous THF (5 mL) under argon in a microwave vial. The reaction was irradiated under microwave at 100 °C for 1h30. After cooling, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was diluted in a aq. satd. NaHCO₃ solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL), dried with anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired compound.

Methyl 2-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate



C₉H₉N₃O₂
Molecular Weight: 191,19

Procedure: A solution of 2-*N*-Boc-aminoeste **49** (prepared following the procedure in **chapter III**, page X) (0.5 g, 1.71 mmol, 1.0 eq.) in a mixture of CH₂Cl₂ /TFA (10/1 mL) was stirred at room temperature for 4 hours. After complete disappearance of the starting material, solvent was removed in *vacuo* then a K₂CO₃ aq. satd. solution (10 mL) was slowly added. The residue was extracted with EtOAc (3×20 mL). The volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude material was purified by column chromatography (PE–EtOAc, 4:6) to give **63** as beige solid in quantitative yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, H₄), 7.30 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.2 Hz, H₅), 6.78 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₆), 5.25 (s, 2H, NH₂), 3.91 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (CO), 159.9 (Cq), 141.9 (Cq), 128.4 (CH₇), 127.5 (CH₅), 117.3 (CH₄), 112.4 (CH₆), 87.65 (Cq), 50.9 (CH₃).

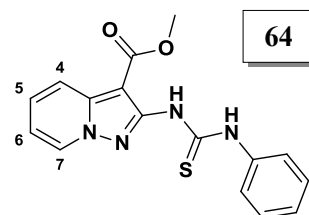
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3416, 3315, 1676, 1530, 1440, 1204, 1122, 784, 715.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₉H₉N₃O₂: 192.0770, [M+H]⁺, found: 192.0768.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.5

M.p 128 – 129 °C

Methyl 2-(3-benzylthioureido)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate



Chemical Formula: C₁₆H₁₄N₄O₂S
Molecular Weight: 326,37

Procedure: To a solution of methyl 2-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate **63** (50 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.) in 7 mL of dry MeCN was added phenyl isothiocyanate (31 μ L, 0.26 mmol, 1.0 eq.). The mixture was stirred at reflux for 16 h. The solvent was evaporated and the crude material was purified by column chromatography (PE–EtOAc, 4:6) to give **64** as a white solid (46 g, 54%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.53 (s, 1H, NH), 9.94 (s, 1H, NH), 8.34 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, H₄), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H_{ph}), 7.48 (t, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H_{ph}), 7.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H_{ph}), 6.99 (t, *J* = 6.8 Hz, H₆), 3.96 (s, OCH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 177.3 (CO), 163.3 (Cq), 151.8 (Cq), 140.0 (Cq), 138.4(CS), 128.9 (2 $\times$ CH_{ph}), 128.5 (CH_{ph}), 128.4 (CH₇), 126.2 (CH₅), 124.6 (2 $\times$ CH_{ph}), 118.1 (CH₄), 113.8 (CH₆), 88.7 (Cq), 51.3 (CH₃).

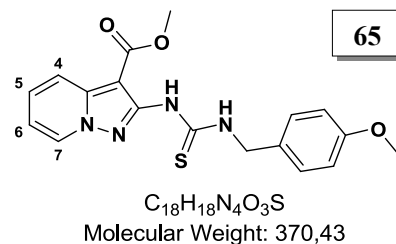
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3292, 3091, 1673, 1552, 1443, 1211, 1103, 784.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₆H₁₅N₄O₂S: 327.0910, [M+H]⁺, found: 327.0910.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.50

M.p 158 – 160 °C

Methyl 2-(3-(4-methoxybenzyl)thioureido)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate



Procedure: In a classical flask, were added successively: (130 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq.) of 2-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate **63**, (67 μ L, 0.88 mmol, 1.3 eq.) of thiophosgene, and sodium hydrogencarbonate (228 mg, 2.72 mol, 4.0 eq.) in a mixture of chloroform /water (5/5 mL) at 0°C -r.t. After 12 h of vigorous stirring, the organic layer was separated, dried, and evaporated. To a resulting residu was added *p*-methoxybenzylamine (88 μ L, 0.68 mmol, 1.0 eq.) in 10 mL of dioxane, the mixture was stirred at 100 °C for 24h. After cooling, the obtained residue was purified by flash chromatography (PE/AE: 6/4) to give **65** (245 mg, 98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.06 (s, 1H, NH), 9.83 (s, 1H, NH), 8.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H₈), 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H₅), 7.42 (dd, *J* = 8.9, 7.1 Hz, 1H₆), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H_{benz}), 6.99 – 6.84 (m, 2H_{benz} + H₇), 4.92 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, CH₂), 3.94 (s, 3H, O-CH₃), 3.80 (s, 3H, O-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 178.69 (CS), 163.73 (Cq), 159.23 (CO), 152.39 (Cq), 140.32(Cq), 129.48 (Cq), 129.20 (2 $\times$ CH_{benz}), 128.85(CH₇), 128.76 (CH₅), 118.27 (CH₄), 114.21 (2 $\times$ CH_{benz}), 113.85 (CH₆), 88.73 (Cq), 55.41 (CH₃), 51.64 (CH₃), 49.68 (CH₂),

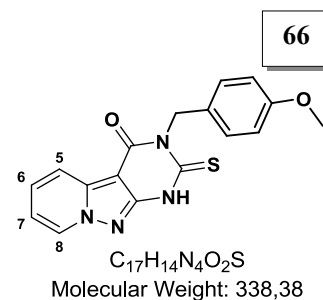
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3293, 3091, 1673, 1525, 1443, 1234, 1103, 887.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₈H₁₉N₄O₃S: 371.1170, [M+H]⁺, found: 371.1172.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.59

M.p 154 – 155 °C

3-(4-methoxybenzyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(1*H*)-one



Procedure: Compound **66** was prepared starting from compound **65** (240 mg, 0.64 mmol) following the general procedure **B** of **chapter III**, and was isolated as a white solid (199 mg, 91%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.62 (s, 1H, NH), 8.96 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, H₅), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, H₆), 7.42 – 7.26 (m, 2H_{benz}+H₇), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H_{benz}), 5.61 (s, 2H, N-CH₂), 3.71 (s, 3H, O-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177.7 (CS), 158.7 (CO), 156.9 (Cq), 138.7 (Cq), 130.9 (CH₅), 130.4 (CH₆), 129.5 (Cq), 129.33 (2×CH_{benz}), 117.2 (CH₈), 116.7 (CH₇), 113.9 (2×CH_{benz}), 92.25 (Cq), 55.5 (CH₃), 47.84 (CH₂).

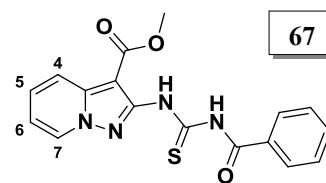
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3191, 2927, 1693, 1581, 1509, 1397, 1248, 1164, 1031, 908.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₅N₄O₂S: 339.0910, [M+H]⁺, found: 339.0912.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.20

M.p 301 – 302 °C

Methyl 2-(3-benzoylthioureido)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate

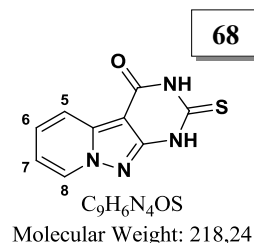


C₁₇H₁₄N₄O₃S
Molecular Weight: 354,38

Procedure: A suspension of benzoylisothiocyanate (0.84 mL, 6.27 mmol, 1.2 eq.) and aminoester **63** (1 g, 5.23 mmol, 1.0 eq.) in (10 mL) of chloroform was stirred at room temperature for overnight. Volatiles were evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) to afford the desired thioureas **67** as a yellow solid (1.39 g, 75%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ	13.84 (s, 1H, NH), 9.30 (s, 1H, NH), 8.60 (s, H ₈), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, H ₅), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H _{ph}), 7.69 – 7.61 (m, 1H _{ph}), 7.59 – 7.50 (m, 2H _{ph}), 7.46 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, H ₆), 6.99 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, H ₇), 4.04 (s, 3H, CH ₃).
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ	176.3 (CO), 165.6 (CS), 163.9 (CO), 151.3 (Cq), 140.7 (Cq), 133.7 (Cq), 131.7 (CH _{ph}), 129.8 (CH ₈), 129.2 (2×CH _{ph}), 128.5 (CH ₆), 127.8 (2×CH _{ph}), 118.5 (CH ₅), 114.0 (CH ₇), 93.0 (Cq), 51.7 (CH ₃).
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν	3056, 1694, 1524, 1448, 1321, 1208, 1106, 1029, 853, 781.
HRMS (EI-MS)	<i>m/z</i> calcd for C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₃ S: 355.0859 [M+H] ⁺ , found: 355.0860.
R_f (PE–EtOAc, 4:6)	0.80
M.p	180 – 181 °C

2-Thioxo-2,3-dihydropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(1H)-one



Procedure: To a suspension of **67** (0.5 g, 1.41 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (10 mL), was added a solution of NaOEt in EtOH (1.55 mmol, 2.68 M). After refluxing for 8 hours, the reacting mixture was then cooled to room temperature and neutralized to pH = 7 with AcOH. The solvents were evaporated under reduced pressure, the resulting precipitate was filtered, washed with water (2x10 mL), and dried to afford **68** as a white solid (298 g, 97%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.29 (s, 1H, NH), 12.03 (s, 1H, NH), 8.90 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.69 (t, *J* = 8.8 Hz, H₆), 7.28 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176.8 (CO), 157.25 (CO), 154.1 (Cq), 138.3 (Cq), 130.8 (CH₈), 130.15 (CH₆), 117.2 (CH₅), 116.3 (CH₇), 92.6 (Cq).

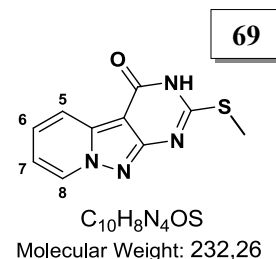
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2994, 1639, 1583, 1429, 1295, 1130, 1062, 826, 775, 641.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₉H₆N₄OS: 219.0335 [M+H]⁺, found: 219.0334.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.01

M.p 359 °C

2-(Methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one



Procedure: A suspension of thioamide **68** (4.58 mmol, 1.0 g) in EtOH (80 mL) was stirred at room temperature. A solution of NaOH (4.58 mmol, 0.183 g) solubilized in water (2 mL) was dropwise added and the resulting mixture stirred over 15 min. Methyl iodide (4.58 mmol, 0.282 mL) was then added to and after 2h, the solvent was removed under vacuum, the residue was poured into water (30 mL) and the solution neutralized to pH = 7 with HCl (1N). The precipitate was filtered, washed with water (10 mL) and dried under reduced to afford **69** as a white solid (0.840 g, 79 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.32 (s, 1H, NH), 8.87 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.62 (t, *J* = 8.8 Hz, H₆), 7.26 (t, *J* = 6.8 Hz, H₇), 2.54 (s, 3H, S-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.2 (CO), 162.0 (Cq), 160.6 (Cq), 137.6 (Cq), 130.0 (CH₈), 128.15 (CH₆), 117.9 (CH₅), 116.0 (CH₇), 94.8 (Cq), 13.5 (CH₃).

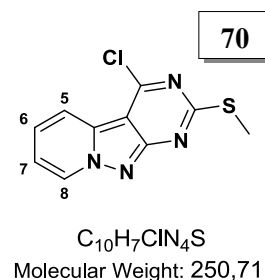
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3056, 2894, 1675, 1640, 1581, 1431, 1321, 1225, 1158, 1064, 825, 775, 654.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₀H₈N₄OS: 233.0492 [M+H]⁺, found: 233.0490.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.32

M.p 299 – 300 °C

4-Chloro-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine



Procedure: In sealed tube (100 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq.) of compound **69** were dissolved in POCl₃ (2 mL). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 3 h. After cooling to room temperature, the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was poured into a sat. aq NaHCO₃ solution (5 mL) and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (CH₂Cl₂ × 3). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude solid was then purified by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 6:4) to afford **70** (78 mg, 73%) as light yellow solid.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₈), 8.46 – 8.23 (m, H₅), 7.73 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.2 Hz, H₆), 7.43 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 2.70 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.6 (Cq), 163.2 (Cq), 155.1 (Cq), 135.8 (Cq), 130.5 (CH₈), 128.6 (CH₆), 120.0 (CH₅), 119.1 (CH₇), 102.9 (Cq), 15.2 (CH₃).

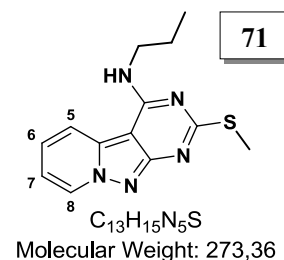
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2925, 1639, 1584, 1502, 1428, 1299, 1176, 1038, 850, 785, 688.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₀H₇ClN₄S: 251.0153 [M+H]⁺, found: 251.0155.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.62

M.p 193 – 194 °C

2-(Methylthio)-*N*-propylpyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-amine



Procedure: Compound **71** was obtained following one of the two procedures **A** or **B** using propylamine. Purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) affords **71** as slight brown solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.49 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.2 Hz, H₆), 7.12 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 5.60 (s, 1H, NH), 3.76 – 3.63 (m, 2H, CH₂), 2.64 (s, 3H, CH₃), 1.76 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.68 (Cq), 162.53 (Cq), 157.03 (Cq), 134.64 (Cq), 129.64 (CH₈), 126.37 (CH₆), 117.29 (CH₅), 115.27 (CH₇), 90.87 (Cq), 43.02 (CH₂), 23.02 (CH₂), 14.38 (S-CH₃), 11.62 (CH₃).

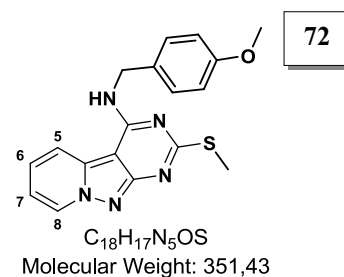
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3390, 2925, 1636, 1589, 1537, 1359, 1266, 1198, 1144, 992, 792, 746.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₃H₁₅N₅S: 274.1121 [M+H]⁺, found: 274.1124.

R_f (PE–EtOAc, 3:7) 0.30

M.p 190 – 196 °C

***N*-(4-methoxybenzyl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-amine**



Procedure: Compound **72** was obtained following one of the two procedures **A** or **B** using *p*-methoxybenzylamine. Purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) affords **72** as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.47 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.2 Hz, H₆), 7.39 – 7.33 (m, 2H_{benz}), 7.13 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H_{benz}), 5.32 (NH, s, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H), 2.66 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.88 (Cq), 162.95 (Cq), 159.13 (Cq), 156.53 (Cq), 134.28 (Cq), 130.17 (Cq), 129.51 (CH₈), 129.35 (2×CH_{benz}), 125.90 (CH₆), 116.82 (CH₅), 115.00 (CH₇), 114.10 (2×CH_{benz}), 90.58 (Cq), 55.17 (CH₃), 44.51 (CH₂), 14.14 (CH₃).

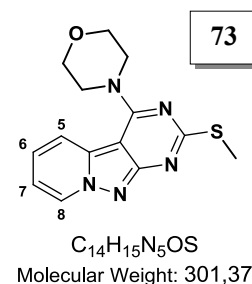
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3011, 1583, 1510, 1440, 1358, 1250, 1194, 1030, 915, 816, 754.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₈H₁₇N₅OS: 352.1227 [M+H]⁺, found: 352.1231.

R_f (PE–EtOAc, 3:7) 0.40

M.p 231 – 232 °C

4-(2-(Methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)morpholine



Procedure: Compound **73** was obtained following one of the two procedures **A** or **B** using morpholine. Purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) affords **73** as white solid.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₈), 7.68 (dt, *J* = 8.8, 1.2 Hz, H₅), 7.55 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.2 Hz, H₆), 7.21 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 3.97 – 3.74 (m, 8H_{morph}), 2.65 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 170.9 (Cq), 164.3 (Cq), 160.0 (Cq), 134.2 (Cq), 129.6 (CH₈), 126.2 (CH₆), 118.8 (CH₅), 115.6 (CH₇), 92.3 (Cq), 66.7 (2×CH₂), 48.3 (2×CH₂), 14.3 (CH₃).

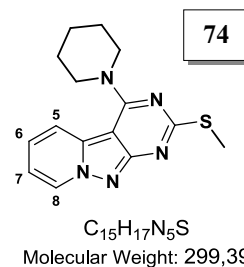
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2859, 1627, 1429, 1525, 1367, 1266, 1202, 1108, 970, 862, 747.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₄H₁₅N₅OS: 302.1070 [M+H]⁺, found: 302.1071.

R_f (PE–EtOAc, 3:7) 0.42

M.p 214 – 215 °C

2-(Methylthio)-4-(piperidin-1-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Compound **74** was obtained following one of the two procedures **A** or **B** using piperidine. Purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) afford **74** as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.51 (t, *J* = 8.8 Hz, H₆), 7.17 (t, *J* = 6.8 Hz, H₇), 3.83 – 3.68 (m, 4H_{pip}), 2.65 (s, 3H, S-CH₃), 1.79 (s, 6H_{pip}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.5 (Cq), 164.0 (Cq), 159.8 (Cq), 134.3 (Cq), 129.3 (CH₈), 125.6 (CH₆), 118.6 (CH₅), 115.0 (CH₇), 92.2 (Cq), 48.7 (2×CH₂), 25.7 (2×CH₂), 24.4 (CH₂), 14.0 (CH₃).

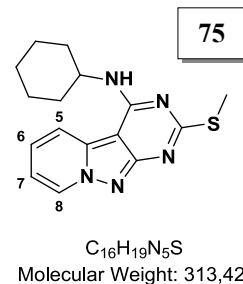
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2928, 1628, 1556, 1525, 1375, 1299, 1240, 1188, 1025, 950, 793, 746.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₅H₁₅N₅S: 300.1277 [M+H]⁺, found: 300.1276.

R_f (PE–EtOAc, 3:7) 0.57

M.p 169 – 170 °C

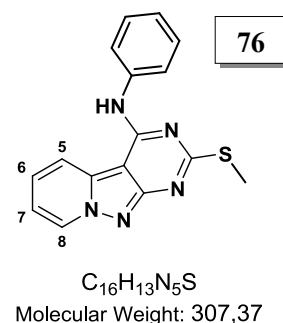
***N*-cyclohexyl-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-amine**



Procedure: Compound **75** was obtained following one of the two procedures **A** or **B** using cyclohexylamine. Purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) afford **75** as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ	8.66 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, H ₈), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, H ₅), 7.47 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, H ₆), 7.09 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, H ₇), 5.10 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H, NH), 4.39 – 4.27 (m, 1H, CH _{cyclo}), 2.63 (s, 3H, S-CH ₃), 2.23 – 2.09 (m, 2H _{cyclo}), 1.83 – 1.70 (m, 2H _{cyclo}), 1.73 – 1.62 (m, 1H _{cyclo}), 1.55 – 1.38 (m, 2H _{cyclo}), 1.40 – 1.16 (m, 3H _{cyclo}).
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ	171.83 (Cq), 163.05 (Cq), 156.27 (Cq), 134.43 (Cq), 129.48 (CH ₈), 126.06 (CH ₆), 117.02 (CH ₅), 115.08 (CH ₇), 90.75 (Cq), 49.55 (CH), 33.25 (2×CH ₂), 25.70 (CH ₂), 24.95 (2×CH ₂), 14.32 (CH ₃).
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν	3485, 2924, 1636, 1533, 1359, 1274, 1202, 1138, 990, 791, 741.
HRMS (EI-MS)	<i>m/z</i> calcd for C ₁₃ H ₁₅ N ₅ S: 314.1434 [M+H] ⁺ , found: 314.1431.
R_f (PE–EtOAc, 3:7)	0.47
M.p	191 – 192 °C

2-(Methylthio)-*N*-phenylpyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-amine



Procedure: Compound **76** was obtained following one of the two procedures **A** or **B** using aniline. Purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) affords **76** as white solid.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (s, 1H, NH), 9.01 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, H₈), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, H₅), 7.80-7.69 (m, 2H_{ph}+H₆), 7.41-7.35 (m, 2H_{ph}+H₇), 7.17 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, H_{ph}), 2.50 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 170.2 (Cq), 163.0 (Cq), 155.1 (Cq), 139.1 (Cq), 134.4 (Cq), 130.0 (CH₈), 128.85 (2×CH_{ph}), 127.1 (CH₆), 124.65 (CH_{ph}), 123.7 (2×CH_{ph}), 119.6 (CH₅), 117.2 (CH₇), 91.2 (Cq), 14.0 (CH₃).

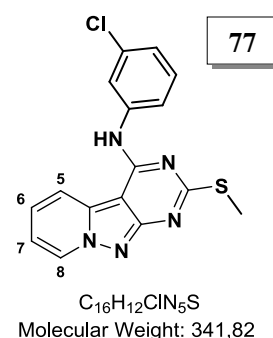
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3005, 1634, 1522, 1438, 1301, 1195, 1065, 951, 790, 747.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{16}H_{13}N_5S$: 308.0964 [M+H]⁺, found: 308.0962.

R_f (PE–EtOAc, 3:7) 0.62

M.p 228 – 229 °C

***N*-(3-chlorophenyl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-amine**



Procedure: Compound **77** was obtained following one of the two procedures **A** or **B** using 3-chloroaniline. Purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) affords **77** as white solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (s, 1H, NH), 9.06 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 8.87 (d, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.96 (s, 1H_{ph}), 7.83 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.2 Hz, H₆), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H_{ph}), 7.56–7.40 (m, 1H_{ph}+H₇), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H_{ph}), 2.51 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.7 (Cq), 154.3 (Cq), 139.85 (Cq), 134.4 (Cq), 132.7 (Cq), 130.2 (CH₈), 130.15 (CH_{ph}), 128.0 (CH₆), 124.4 (CH_{ph}), 123.3 (CH_{ph}), 122.1 (CH_{ph}), 119.7 (CH₅), 117.7 (CH₇), 91.2 (Cq), 13.8 (CH₃).

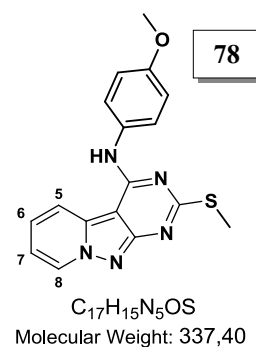
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3242, 2921, 1635, 1530, 1435, 1266, 1202, 1111, 905, 761.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₆H₁₂ClN₅S: 342.0575 [M+H]⁺, found: 342.0572.

R_f (PE–EtOAc, 3:7) 0.22

M.p 179 - 180 °C

***N*-(4-methoxyphenyl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-amine**



Procedure: Compound **78** was obtained following one of the two procedures **A** or **B** using *p*-anisidine. Purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) affords **78** as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 7.49–7.41 (m, 2H_{ph}), 7.34 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.2 Hz, H₆), 7.13 (t, *J* = 6.8 Hz, H₇), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, H₅), 6.95–6.86 (m, 2H_{ph}), 3.83 (s, 3H, CH₃), 2.65 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.45 (Cq), 163.55 (Cq), 157.4 (Cq), 155.8 (Cq), 134.6 (Cq), 131.3 (Cq), 129.6 (CH₈), 126.3 (CH₆), 125.1 (2×CH_{ph}), 125.1 (CH₅), 118.6 (CH₇), 115.8 (2×CH_{ph}), 114.6, 91.0 (Cq), 55.7 (CH₃), 14.3 (CH₃).

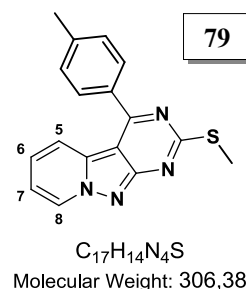
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2954, 1644, 1565, 1505, 1367, 1245, 1107, 1062, 828, 752.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₅N₅OS: 338.1070 [M+H]⁺, found: 338.1070.

R_f (PE–EtOAc, 3:7) 0.50

M.p 262 – 263 °C

2-(Methylthio)-4-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Using *p*-tolylboronic acid (116 mg, 0.86 mmol, 2.0 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **C** compound **79** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 6:4) as light yellow solid in (119 mg, 90%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H_{ph}), 7.48 (t, *J* = 8.8 Hz, H₆), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H_{ph}), 7.31 (t, *J* = 6.8 Hz, H₇), 2.74 (s, 3H, CH₃), 2.49 (s, 3H, S-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.3 (Cq), 163.7 (Cq), 163.1 (Cq), 141.3 (Cq), 135.9 (Cq), 134.8 (Cq), 129.8 (CH₈), 129.7 (2×CH_{ph}), 128.8 (2×CH_{ph}), 126.7 (CH₆), 119.5 (CH₅), 117.8 (CH₇), 101.75 (Cq), 21.7 (S-CH₃), 14.6 (CH₃).

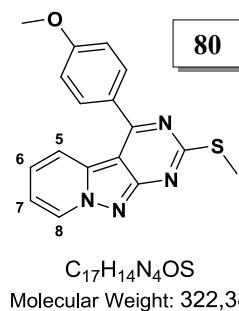
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2922, 1635, 1577, 1528, 1435, 1240, 1184, 1002, 799, 752, 634.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₄N₄S: 307.1012 [M+H]⁺, found: 307.1016.

R_f (PE–EtOAc, 3:7) 0.52

M.p 185 – 184 °C

4-(4-Methoxyphenyl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Using 4-methoxyphenylboronic acid (130 mg, 0.86 mmol, 2.0 eq.) as coupling reagent and following the general procedure C, compound **80** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as yellow solid in (123 mg, 89%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 8.03 (dt, *J* = 8.8, 1.2 Hz, H₅), 7.93 – 7.86 (m, 2H_{ph}), 7.50 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.2 Hz, H₆), 7.31 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 7.18 – 7.07 (m, 2H_{ph}), 3.93 (s, 3H, CH₃), 2.74 (s, 3H, S-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.2 (Cq), 163.2 (Cq), 162.0 (Cq), 135.9 (Cq), 130.6 (2×CH_{ph}), 130.0 (Cq), 129.9 (CH₅), 126.7 (CH₇), 119.4 (CH₈), 117.8 (CH₆), 114.4 (2×CH_{ph}), 101.6 (Cq), 55.6 (CH₃), 14.6 (CH₃).

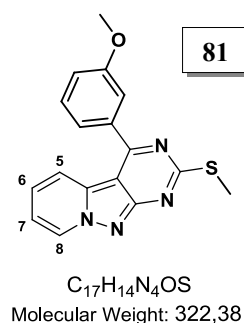
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2918, 1633, 1533, 1507, 1344, 1261, 1185, 1021, 841, 755, 621.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₄N₄OS: 323.0961 [M+H]⁺, found: 323.0964.

R_f (PE–EtOAc, 3:7) 0.47

M.p 219 – 220 °C

4-(3-Methoxyphenyl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Using 3-methoxyphenylboronic acid (130 mg, 0.86 mmol, 2.0 eq.) as coupling reagent and following the general procedure C, compound **81** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as yellow solid in (115 mg, 83%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 7.59 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H_{ph}), 7.54 (td, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H_{ph}), 7.47 – 7.37 (m, H₅+H₆), 7.33 – 7.24 (m, H₇), 7.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H_{ph}), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H_{ph}), 3.69 (s, 3H, CH₃), 2.74 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.9 (Cq), 162.0 (Cq), 160.9 (Cq), 156.5 (Cq), 135.8 (Cq), 131.4 (CH_{ph}), 130.5 (CH_{ph}), 129.2 (CH₈), 126.4 (Cq), 126.1 (CH₆), 121.1 (CH_{ph}), 119.3 (CH₅), 117.3 (CH₇), 110.9 (CH_{ph}), 103.3 (Cq), 55.3 (CH₃), 14.2 (CH₃).

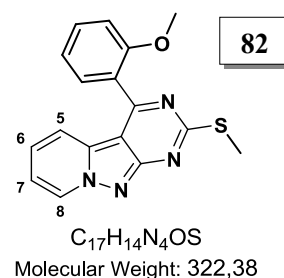
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3002, 1637, 1520, 1432, 1286, 1188, 1025, 872, 757.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₄N₄OS: 323.0961 [M+H]⁺, found: 323.0959.

R_f (PE–EtOAc, 3:7) 0.60

M.p 226 – 227 °C

4-(2-Methoxyphenyl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Using 2-methoxyphenylboronic acid (130 mg, 0.86 mmol, 2.0 eq.) as coupling reagent and following the general procedure C, compound **82** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE – EtOAc, 5:5) as yellow solid in (105 mg, 76%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (d, $J = 6.8$ Hz, H_8), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, H_5), 7.56 – 7.40 (m, $3H_{ph}+H_6$), 7.32 (t, $J = 6.8$ Hz, H_7), 7.21 – 7.05 (m, $1H_{ph}$), 3.90 (s, 3H, CH_3), 2.74 (s, 3H, S- CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3 (Cq), 163.5 (Cq), 162.1 (Cq), 160.2 (Cq), 138.9 (Cq), 135.8 (Cq), 130.0 (CH_{ph}), 129.9 (CH_8), 126.8 (CH_{ph}), 121.1 (CH_6), 119.5 (CH_5), 118.0 (CH_7), 117.0 (CH_{ph}), 113.8 (CH_{ph}), 101.7 (Cq), 55.6 (CH_3), 14.64 (CH_3).

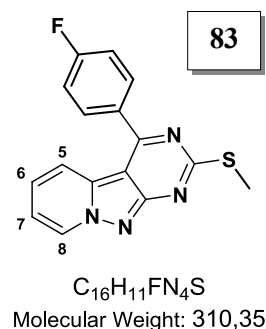
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 2920, 1633, 1526, 1434, 1264, 1183, 1038, 841, 763.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{17}H_{14}N_4OS$: 323.0961 $[M+H]^+$, found: 323.0960.

R_f (PE–EtOAc, 3:7) 0.50

M.p 208 – 209 °C

4-(4-Fluorophenyl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Using 4-fluorophenylboronic acid (120 mg, 0.86 mmol, 2.0 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **C**, compound **83** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as yellow solid in (126 mg, 95%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₈), 7.96–7.91 (m, 2H_{ph}+H₅), 7.52 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.2 Hz, H₆), 7.37–7.28 (m, 2H_{ph}+H₇), 2.74 (s, 3H, S-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.3 (Cq), 164.5 (d, ¹*J*_{C-F} = 251.4 Hz, CF), 163.15 (Cq), 162.4 (Cq), 135.7 (Cq), 133.7 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.2 Hz, Cq), 131.0 (d, ³*J*_{C-F} = 8.6 Hz, 2×CH_{ph}), 130.0 (CH₅), 127.0 (CH₇), 119.2 (CH₈), 118.0 (CH₆), 116.2 (d, ²*J*_{C-F} = 21.8 Hz, 2×CH_{ph}), 101.65 (Cq), 14.6 (S-CH₃).

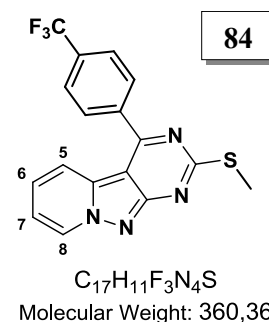
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3081, 1632, 1561, 1503, 1431, 1340, 1181, 1116, 869, 758.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₆H₁₁FN₄S: 311.0761 [M+H]⁺, found: 311.0763.

R_f (PE–EtOAc, 3:7) 0.57

M.p 248 – 249 °C

2-(Methylthio)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Using 4-trifluoromethylphenylboronic acid (163 mg, 0.86 mmol, 2.0 eq.) as coupling reagent and following the general procedure C, compound **84** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as yellow solid in (130 mg, 84%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, $J = 6.8$ Hz, H_8), 8.03 (d, $J = 7.7$ Hz, $2H_{ph}$), 7.88 (d, $J = 7.7$ Hz, $2H_{ph}+H_5$), 7.54 (t, $J = 8.8$ Hz, H_6), 7.37 (t, $J = 6.8$ Hz, H_7), 2.74 (s, 3H, S- CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172.45 (Cq), 163.0 (Cq), 161.8 (Cq), 141.0 (Cq), 135.5 (Cq), 132.7 (q, $^2J_{C-F3} = 32.8$ Hz, Cq), 130.0 (CH_8), 129.3 ($2 \times CH_{ph}$), 127.2 (CH_6), 126.0 (q, $^3J_{C-F3} = 3.8$ Hz, $2 \times CH_{ph}$), 121.1 (q, $^1J_{C-F3} = 279$ Hz, CF_3), 119.1 (CH_5), 118.3 (CH_7), 101.6 (Cq), 14.6 (CH_3).

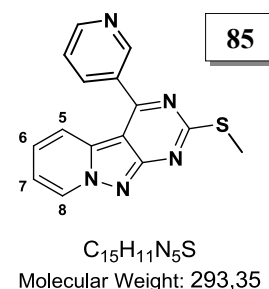
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3066, 1633, 1531, 1434, 1325, 1240, 1066, 859, 757, 639.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{17}H_{11}F_3N_4OS$: 361.0729 $[M+H]^+$, found: 361.0733.

R_f (PE–EtOAc, 3:7) 0.70

M.p 197 – 199 °C

2-(Methylthio)-4-(pyridin-3-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Using 3-pyridinylboronic acid (105 mg, 0.86 mmol, 2.0 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **C**, compound **85** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 1:9) as yellow solid in (44 mg, 35%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 1H), 9.00 – 8.80 (m, 1H_{ph}+H₈), 8.26 (dt, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H_{ph}), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, H₅), 7.64 – 7.46 (m, 1H_{ph}+H₆), 7.37 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 2.75 (s, 3H, S-CH₃).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172.45 (Cq), 162.9 (Cq), 160.3 (Cq), 151.7 (CH_{ph}), 149.4 (CH_{ph}), 136.4 (CH_{ph}), 135.45 (Cq), 133.5 (Cq), 130.0 (CH₈), 127.25 (CH₆), 123.9 (CH_{ph}), 119.0 (CH₅), 118.25 (CH₇), 101.75 (Cq), 14.5 (CH₃).

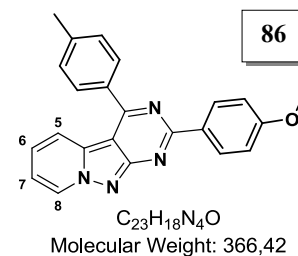
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3073, 1631, 1352, 1431, 1241, 1181, 1027, 836, 752.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{15}H_{11}N_5S$: 394.0808 $[M+H]^+$, found: 394.0807.

R_f (PE–EtOAc, 3:7) 0.01

M.p 252 – 253 °C

2-(4-Methoxyphenyl)-4-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Starting from **79** (70 mg, 0.228 mmol, 1.0 eq.), using 4-methoxyphenylboronic acid (52 mg, 0.342 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **86** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) as white solid in (56 mg, 67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 8.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H_{ph}), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H_{ph}), 7.55 – 7.39 (m, 2H_{ph}+H₆), 7.38 – 7.26 (m, H₇), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H_{ph}), 3.90 (s, 3H, CH₃), 2.52 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.45 (Cq), 163.9 (Cq), 162.4 (Cq), 141.6 (Cq), 136.4 (Cq), 136.1 (Cq), 131.8 (Cq), 131.3 (2×CH_{ph}), 130.2 (CH₈), 130.2 (2×CH_{ph}), 129.5 (2×CH_{ph}), 126.6 (CH₆), 120.3 (CH₅), 118.4 (CH₇), 114.3 (2×CH_{ph}), 103.3 (Cq), 91.0 (Cq), 56.0 (CH₃), 22.25(CH₃).

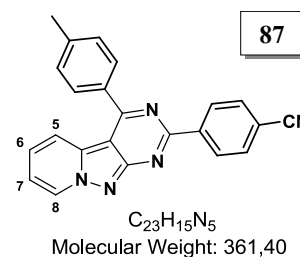
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3012, 1633, 1531, 1432, 1254, 1114, 1021, 804, 744.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₃H₁₈N₄O: 367.1553 [M+H]⁺, found: 367.1556.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.50

M.p 216-217 °C

4-(4-(*p*-Tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)benzonitrile



Procedure: Starting from **79** (70 mg, 0.228 mmol, 1.0 eq.), using 4-cyanophenylboronic acid (50 mg, 0.342 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **87** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) as yellow solid in (53 mg, 64%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (d, J = 6.8 Hz, H_8), 8.89 (d, J = 8.0 Hz, $2H_{ph}$), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, H_5), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, $2H_{ph}$), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, $2H_{ph}$), 7.57 (t, J = 8.8 Hz, H_6), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, $2H_{ph}$), 7.42 (t, J = 6.8 Hz, H_7), 2.54 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164.3 (Cq), 163.3 (CN), 161.5 (Cq), 142.7 (Cq), 141.6 (Cq), 135.6 (Cq), 135.2 (Cq), 132.2 ($2 \times CH_{ph}$), 129.9 (CH_8), 129.8 ($2 \times CH_{ph}$), 129.5 ($2 \times CH_{ph}$), 128.9 ($2 \times CH_{ph}$), 126.7 (CH_6), 120.1 (CH_5), 119.1 (Cq), 118.8 (CH_7), 113.7 (Cq), 103.7 (Cq), 21.7 (CH_3).

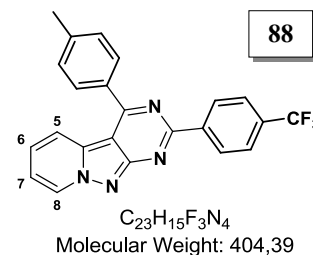
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 2921, 2221, 1634, 1557, 1509, 1433, 1266, 1117, 978, 801, 752.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{23}H_{15}N_5$: 362.1400 $[M+H]^+$, found: 362.1399.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.55

M.p 263-264 °C

4-(*p*-Tolyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Starting from **79** (70 mg, 0.228 mmol, 1.0 eq.), using 4-trifluoromethylphenylboronic acid (65 mg, 0.342 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **88** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as yellow solid in (60 mg, 65%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 8.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H_{ph}), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H_{ph}), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H_{ph}), 7.54 (t, *J* = 8.8 Hz, H₆), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H_{ph}), 7.39 (t, *J* = 6.8 Hz, H₇), 2.53 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.36 (Cq), 163.4 (Cq), 162.20 (Cq), 141.94 (Cq), 141.51 (Cq), 140.2 (Cq), 135.52 (Cq), 132.16 (q, ²*J*_{C-F3} = 32 Hz, Cq), 129.91 (CH₈), 129.85 (2×CH_{ph}), 129.42 (2×CH_{ph}), 129.02 (2×CH_{ph}), 126.54 (CH₆), 125.39 (q, ³*J*_{C-F3} = 4 Hz, 2×CH_{ph}), 124.41 (q, ¹*J*_{C-F3} = 273 Hz, Cq), 120.13 (CH₅), 118.60 (CH₇), 103.8 (Cq), 21.76 (CH₃).

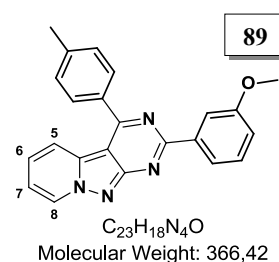
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3039, 1633, 1509, 1432, 1321, 1164, 1105, 1065, 1016, 805, 695.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₃H₁₅F₃N₄: 405.1322 [M+H]⁺, found: 405.1320.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.75

M.p 179–180 °C

2-(3-Methoxyphenyl)-4-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Starting from **79** (70 mg, 0.228 mmol, 1.0 eq.), using 3-methoxyphenylboronic acid (52 mg, 0.342 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **89** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) as yellow solid (35 mg, 42%).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (d, J = 6.8 Hz, H_8), 8.55 – 8.31 (m, $2H_{ph}$), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, H_5), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, $2H_{ph}$), 7.63 – 7.31 (m, $3H_{ph}+H_6+H_7$), 7.06 (d, J = 8.8, $1H_{ph}$), 3.95 (s, 3H, CH_3), 2.53 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 163.55 (Cq), 163.2 (Cq), 162.9 (Cq), 159.4 (Cq), 140.75 (Cq), 139.6 (Cq), 135.2 (Cq), 135.1 (Cq), 129.3 (CH_{ph}), 129.2 ($2\times CH_{ph}$), 128.9 (CH_8), 128.5 ($2\times CH_{ph}$), 125.7 (CH_6), 121.4 (CH_5), 119.4 (CH_{ph}), 117.7 (CH_7), 117.0 (CH_{ph}), 112.8 (CH_{ph}), 102.8 (Cq), 55.1 (CH_3), 21.2 (CH_3).

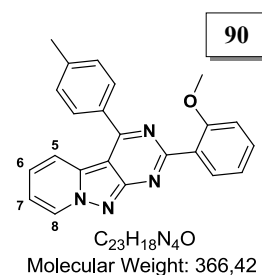
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 2835, 1635, 1534, 1434, 1356, 1264, 1045, 789, 722.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{23}H_{18}N_4O$: 367.1553 $[M+H]^+$, found: 367.1553.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.47

M.p 218-219 $^{\circ}C$

2-(2-Methoxyphenyl)-4-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Starting from **79** (70 mg, 0.228 mmol, 1.0 eq.), using 2-methoxyphenylboronic acid (52 mg, 0.342 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **90** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) as yellow solid (26 mg, 31%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.96 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H_{ph}), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H_{ph}), 7.55 – 7.48 (m, H₆), 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H_{ph}), 7.37 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 7.12 – 7.04 (m, 2H_{ph}), 3.93 (s, 3H, CH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.73 (Cq), 163.91 (Cq), 163.13 (Cq), 158.23 (Cq), 141.12 (Cq), 135.57 (Cq), 135.46 (Cq), 132.30 (CH_{ar}), 130.85 (CH_{ph}), 129.94 (CH₈), 129.76 (2×CH_{ph}), 129.57 (Cq), 129.06 (2×CH_{ph}), 126.27 (CH₆), 120.75 (CH₅), 119.98 (CH_{ph}), 118.33 (CH₇), 112.41 (CH_{ph}), 102.96 (Cq), 56.3 (CH₃), 21.7 (CH₃).

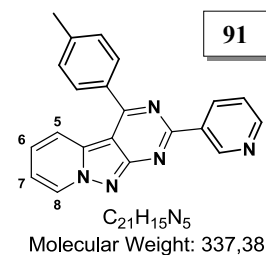
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2833, 1633, 1556, 1508, 1428, 1242, 1129, 1020, 812, 754, 633.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₃H₁₈N₄O: 367.1553 [M+H]⁺, found: 367.1553.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.10

M.p 175-176 °C

2-(Pyridin-3-yl)-4-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Starting from **79** (70 mg, 0.228 mmol, 1.0 eq.), using 3-pyridinylboronic acid (42 mg, 0.342 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **91** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) as yellow solid (34 mg, 44%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.96 (s, 1H_{pyri}), 9.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H_{pyri}), 8.96 (d, J = 6.8 Hz, H₈), 8.74 (s, 1H_{pyri}), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, H₅), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H_{ph}), 7.56 (t, J = 8.8 Hz, H₆), 7.52–7.42 (m, 1H_{pyri} + 2H_{ph}), 7.40 (t, J = 6.8 Hz, H₇), 2.54 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164.4 (Cq), 163.4 (Cq), 161.8 (Cq), 151.2 (CH_{ph}), 150.82 (CH_{pyri}), 142.67 (Cq), 141.5 (Cq), 136.4 (Cq), 135.6 (Cq), 135.4 (CH_{pyri}), 129.9 (CH₈), 129.8 (2×CH_{ph}), 129.0 (2×CH_{ph}), 126.6 (CH₆), 123.4 (CH_{pyri}), 120.1 (CH₅), 118.6 (CH₇), 103.6 (Cq), 21.7 (CH₃).

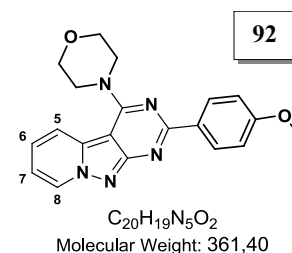
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 2919, 1634, 1533, 1434, 1357, 1273, 1128, 1023, 834, 801, 714.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{21}H_{15}N_5$: 338.1400 $[M+H]^+$, found: 338.1400.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.05

M.p 238 – 239 °C

4-(2-(4-Methoxyphenyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)morpholine



Procedure: Starting from **73** (70 mg, 0.232 mmol, 1.0 eq.), using 4-methoxyphenylboronic acid (53 mg, 0.348 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **92** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) as white solid in (58 mg, 69%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, J = 6.8 Hz, H_8), 8.28 – 8.21 (m, 2H_{ph}), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, H_5), 7.57 (t, J = 8.8 Hz, H_6), 7.39 (t, J = 6.8 Hz, 1H_{ph}), 7.27–7.22 (m, H_7), 7.07–7.02 (m, 1H_{ph}), 3.96–3.91 (m, $8\text{H}_{\text{morph}}+3\text{H}(\text{CH}_3)$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.0 (Cq), 162.6 (Cq), 161.2 (Cq), 159.8 (Cq), 140.2 (Cq), 134.15 (Cq), 129.7 (CH_8), 129.25 (CH_{ph}), 126.0 (CH_6), 121.55 (CH_{ph}), 119.3 (CH_5), 117.0 (CH_{ph}), 116.1 (CH_7), 113.4 (CH_{ph}), 93.8 (Cq), 66.9 ($2\times\text{CH}_2$), 55.5 (CH_3), 48.6 ($2\times\text{CH}_2$).

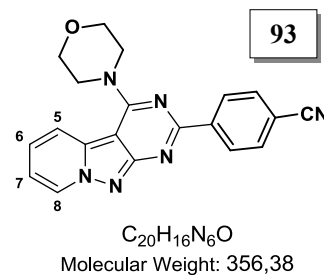
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 2962, 1633, 1531, 1435, 1320, 1228, 1105, 1026, 882, 792.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$: 362.1612 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 362.1610.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.15

M.p 195-196 °C

4-(4-Morpholinopyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl)benzonitrile



Procedure: Starting from **73** (70 mg, 0.232 mmol, 1.0 eq.), using 4-cyanophenylboronic acid (51 mg, 0.348 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **93** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 3:7) as yellow solid (45 mg, 55%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, J = 6.8 Hz, H_8), 8.73 (d, J = 8.0 Hz, $2H_{ph}$), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, H_5), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, $2H_{ph}$), 7.62 (t, J = 8.8 Hz, H_6), 7.31 (t, J = 6.8 Hz, H_7), 3.96 (s, $8H_{morph}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164.6 (Cq), 161.2 (Cq), 160.8 (Cq), 142.8 (Cq), 134.0 (Cq), 132.0 ($2\times CH_{ph}$), 129.7 (CH_8), 129.1 ($2\times CH_{ph}$), 126.2 (CH_6), 119.4 (CH_5), 119.0 (Cq), 116.3 (CH_7), 113.4 (Cq), 93.9 (Cq), 66.75 ($2\times CH_2$), 48.4 ($2\times CH_2$).

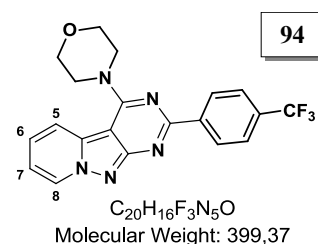
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 2851, 2224, 1629, 1526, 1436, 1331, 1231, 1105, 1015, 946, 860, 794, 744.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{20}H_{16}N_6O$: 357.1458 $[M+H]^+$, found: 357.1457.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.17

M.p 281 – 282 °C

**4-(2-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)pyrido
[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-
yl)morpholine**



Procedure: Starting from **73** (70 mg, 0.232 mmol, 1.0 eq.), using 4-trifluoromethylphenylboronic acid (66 mg, 0.348 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **94** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as yellow solid (54 mg, 59%).

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 8.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H_{ph}), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H_{ph}), 7.78 (t, *J* = 8.8 Hz, H₆), 7.50 (t, *J* = 6.8 Hz, H₇), 4.01 – 3.79 (m, 8H_{morph}).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.8 (Cq), 160.4 (Cq), 159.6 (Cq), 142.3 (Cq), 133.5 (Cq), 130.1 (q, $^2J_{C-F3}$ = 30.9 Hz, Cq), 129.8 (CH₈), 128.7 (2×CH_{ph}), 127.1 (CH₆), 125.25 (q, $^3J_{C-F3}$ = 3.8 Hz, 2×CH_{ph}), 124.2 (q, $^1J_{C-F3}$ = 271.8 Hz, Cq), 120.0 (CH₅), 117.1 (CH₇), 92.8 (Cq), 66.0 (2×CH₂), 47.8 (2×CH₂).

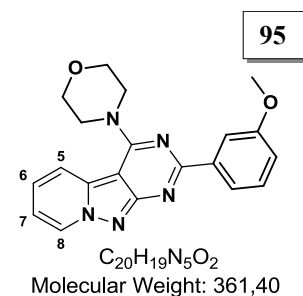
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2951, 1632, 1529, 1436, 1313, 1156, 1098, 1064, 944, 744.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₀H₁₆F₃N₅O: 400.1380 [M+H]⁺, found: 400.1378.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.25

M.p 236 – 237 °C

4-(2-(3-Methoxyphenyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)morpholine



Procedure:

Starting from **73** (70 mg, 0.232 mmol, 1.0 eq.), using 3-methoxyphenylboronic acid (53 mg, 0.348 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **95** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as yellow solid (35 mg, 42%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, $J = 6.8$ Hz, H_8), 8.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H_{ph}), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, H_5), 7.55 (t, $J = 8.8$ Hz, H_6), 7.23 (td, $J = 6.8$, 1.2 Hz, H_7), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H_{ph}), 4.02 – 3.81 (m, $8\text{H}_{\text{morph}} + 3\text{H}(\text{CH}_3)$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.05 (Cq), 162.6 (Cq), 161.6 (Cq), 161.1 (Cq), 134.0 (Cq), 131.2 (Cq), 130.45 ($2 \times \text{CH}_{\text{ph}}$), 129.6 (CH_8), 125.7 (CH_6), 119.0 (CH_5), 115.7 (CH_7), 113.5 ($2 \times \text{CH}_{\text{ph}}$), 93.4 (Cq), 66.7 ($2 \times \text{CH}_2$), 55.3 (CH_3), 48.4 ($2 \times \text{CH}_2$).

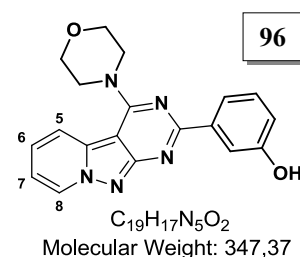
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3002, 1606, 1531, 1440, 1411, 1246, 1156, 1102, 1021, 943, 842, 796.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$: 362.1612 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 362.1610.

R_f(PE–EtOAc, 4:6) 0.12

M.p 206 – 208 °C

3-(4-Morpholinopyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenol



Procedure: Starting from **73** (70 mg, 0.232 mmol, 1.0 eq.), using 3-hydroxyphenylboronic acid (48 mg, 0.348 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **96** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as beige solid (37 mg, 46%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.52 (s, 1H, OH), 9.09 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 8.04–7.92 (m, 2H_{ph}+H₅), 7.79–7.72 (m, H₆), 7.47 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, H₇), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H_{ph}), 6.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H_{ph}), 3.96–3.79 (m, 8H_{morph}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.5 (Cq), 161.7 (Cq), 160.9 (Cq), 157.8 (Cq), 140.3 (Cq), 133.9 (Cq), 130.1 (CH₈), 129.6 (CH_{ph}), 127.4 (CH₆), 120.2 (CH₅), 119.5 (CH_{ph}), 117.8 (CH₇), 117.3 (CH_{ph}), 115.4 (CH_{ph}), 93.2 (Cq), 66.5 (2×CH₂), 48.3 (2×CH₂).

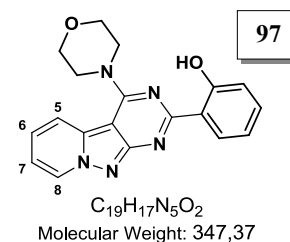
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2852, 1732, 1633, 1530, 1436, 1369, 1220, 1110, 995, 893, 793, 724.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₉H₁₇N₅O₂: 348.1455 [M+H]⁺, found: 348.1454.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.04

M.p 277 – 278 °C

2-(4-Morpholinopyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phenol



Procedure: Starting from **73** (70 mg, 0.232 mmol, 1.0 eq.), using 2-hydroxyphenyl boronic acid (48 mg, 0.348 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **97** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as beige solid (36 mg, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.03 (s, 1H, OH), 8.83 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 8.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H_{ph}), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.61 (t, *J* = 7.9 Hz, H₆), 7.37 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H_{ph}), 7.29 (d, *J* = 6.8 Hz, H₇), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H_{ph}), 6.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H_{ph}), 4.06–3.82 (m, 8H_{morph}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.2 (Cq), 163.2 (Cq), 161.0 (Cq), 160.1 (Cq), 134.0 (Cq), 132.5 (CH_{ph}), 129.6 (CH₈), 129.6 (CH_{ph}), 126.4 (CH₆), 119.4 (Cq), 118.9 (CH₅), 118.3 (CH_{ph}), 117.6 (CH_{ph}), 116.1 (CH₇), 93.2 (Cq), 66.5 (2×CH₂), 48.4 (2×CH₂).

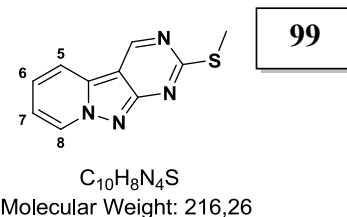
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3012, 1591, 1551, 1495, 1338, 1170, 1105, 945, 771, 620.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₉H₁₇N₅O₂: 348.1455 [M+H]⁺, found: 348.1454.

R_f (PE–EtOAc, 4:6) 0.20

M.p 267 – 268 °C

2-(Methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo [3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: A solution of **70** (50 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (5 mL) was degassed by argon bubbling, then, Et₃N (81 μL, 0.59 mmol, 3.0 eq.), formic acid (15 μL, 0.4 mmol, 2.0 eq.), Pd(OAc)₂ (4.2 mg, 0.019 mmol, 0.1 eq.) and Xantphos (22 mg, 0.038 mmol, 0.2 eq.) was added in one portion and the reaction mixture was placed in a microwave irradiation 150 °C for 15 min. After cooling to r.t., the solvent was evaporated *in vacuo* and 20 mL of water was added. After filtration, the aqueous layers were extracted with EtOAc (3×25 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by flash chromatography (PE–EtOAc, 8:2) to afford (41 mg, 95%) of **101** as beige solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, H₄), 8.85 (d, *J* = 6.8 Hz, H₈), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, H₅), 7.66 (t, *J* = 8.8 Hz, H₆), 7.38 (t, *J* = 6.8 Hz, H₇), 2.71 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.55 (Cq), 161.95 (Cq), 152.1 (CH₄), 135.8 (Cq), 129.9 (CH₈), 127.3 (CH₆), 118.2 (CH₅), 118.2 (CH₇), 104.0 (Cq), 14.5 (S-CH₃).

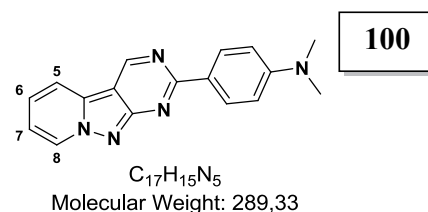
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 1642, 1583, 1430, 1264, 1191, 1118, 940, 792, 751, 658.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₀H₈N₄S: 217.0542 [M+H]⁺, found: 217.0544.

R_f (PE/AcOEt, 8/2) 0.69

M.p 198-199 °C

***N,N*-dimethyl-4-(pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)aniline**



Procedure: Starting from **101** (60 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq.), using 4-(dimethylamino)phenylboronic acid (68 mg, 0.41 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **102** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) as white solid (16 mg, 20%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ	9.53 (s, H_4), 8.88 (d, $J = 6.8$ Hz, H_8), 8.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H_{ph}), 8.17 (d, $J = 8.8$ Hz, H_5), 7.61 (t, $J = 8.8$ Hz, H_6), 7.34 (t, $J = 6.8$ Hz, H_8), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H_{ph}), 3.07 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ	164.13 (Cq), 162.30 (Cq), 152.24 (CH_4), 152.12 (Cq), 135.37 (Cq), 130.16 ($2\times\text{CH}_{\text{ph}}$), 129.44 (CH_8), 126.18 (CH_6), 125.79 (Cq), 117.99 (CH_5), 117.68 (CH_7), 111.43 ($2\times\text{CH}_{\text{ph}}$), 104.58 (Cq), 40.09 ($2\times\text{CH}_3$).
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν	2921, 1728, 1586, 1437, 1253, 1181, 1119, 995, 798.
HRMS (EI-MS)	m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5$: 290,1400 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 290,1399
R_f (PE/AcOEt, 4/6)	0.43
M.p	141-140 °C

Products of Chapter V:

General procedure for synthesis of the MSH 101

- ***N*-Boc-*O*-mesitylenesulfonylhydroxylamine (Boc-MSH) 101:**

To a stirred solution of 2-mesitylenesulfonyl chloride (10 g, 45.7 mmol, 1.0 eq.) and *tert*-butyl *N*-hydroxycarbamate (6 g, 45.7 mmol, 1.0 eq.) in *tert*-butyl methyl ether (MTBE) (500 mL). The mixture was purged with nitrogen and cooled to 0 °C. Triethylamine (6.2 mL, 46.6 mmol) was added dropwise with stirring at 0 °C (time of addition: 30 min). The mixture was stirred for 3 h after addition. TLC (PE:EtOAc / 7:3) showed the reaction was completed. The resulting salt Et₃NHCl was filtered and washed with MTBE (100 mL). The filtrate was concentrated in *vacuo* at 20 °C and the residu was treated with n-hexane (100 mL), a white solid appeared, and it was filtered and washed with n-hexane. The filtrate was re-concentrated, and more n-hexane was added (100 mL). The solid was filtered and combined with the first one to give carbamic acid (**101**) as a white solid (14.3 g, 99.5%).

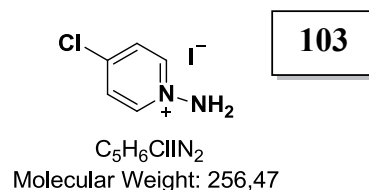
- ***O*-Mesitylenesulfonylhydroxylamine (MSH) 102:**

A solution of *N*-Boc-*O*-mesitylenesulfonylhydroxylamine **102** (10 g, 31.7 mmol) in trifluoroacetic acid (20 mL) was cooled to 0 °C and stirred for 3 h. TLC (PE:EtOAc / 7:3) showed the reaction was complete. Crushed ice was added (200 mL), and the resulting white solid was filtered, washed with water until the pH $\approx$ 7, *O*-Mesitylenesulfonylhydroxylamine (MSH, **102**) (11.2 g) was isolated as a white solid (this material contained 33% of water).

General procedure A for Suzuki-Miyaura cross coupling reaction

A solution of 6-Chloro-dihydropyrindo[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivative **110** (100 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq.) in 1,4-dioxane (4 mL) was degassed by argon bubbling, potassium carbonate (103 mg, 0.74 mmol, 2.0 eq.), boronic acid (1.1 eq.), xantphos (43 mg, 0.074 mmol, 0.2 eq.) and Pd(OAc)₂ (8 mg, 0.037 mmol, 0.1 eq.) was then added and the mixture was heated to 150 °C for 1 h under microwave irradiations. The crude material was concentrated under reduced pressure, and the residue was diluted in dichloromethane. The organic layer was washed with water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica to provide the desired compounds **112-117**.

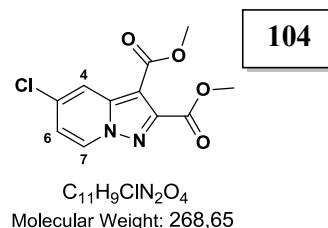
1-amino-4-chloropyridin-1-ium iodide



Procedure: In 50-mL round bottom flask, was placed 4-chloropyridine hydrochloride (3.48 g, 23.2 mmol, 1.0 eq.) in water (10 mL). The solution was cooled at 0-5 °C under stirring, then sodium bicarbonate (4.48 g, 46.4 mmol, 2 eq.) was added carefully over 10 min. After 30 min, the mixture was extracted with DCM (3×10 mL), dried over Na_2SO_4 , and filtered. The filtrate was placed into 50-mL round bottom flask, and a solution of compound **102** (5 g, 23.2 mmol, 1.0 eq.) in dichloromethane (10 mL) was added (after drying over Na_2SO_4). The mixture was stirred overnight at room temperature under inert atmosphere, then aqueous HI was added (4 mL, 45%) and stirred for 30 min. The resulting solution was kept in a refrigerator to crystallize the desired compound **103** as orange crystals (2.12 g, 35 %).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ	8.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H_{ar}), 8.46 (s, 2H, NH_2), 8.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H_{ar}).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ	145.4 (Cq), 139.4 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.2 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}$).
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν	3167, 3054, 1607, 1471, 1119, 950, 833.
HRMS (EI-MS)	m/z calcd for $\text{C}_5\text{H}_6\text{ClIN}_2$: 129.0214 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 129.0214.
R_f (PE/AcOEt, 4 /6)	0.01
M.p	145-146 °C

Dimethyl 5-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2,3-dicarboxylate



Procedure: Following the typical procedure used to prepare compound **2**, starting from 1-amino-4-chloropyridin-1-ium iodide **103** (0.8 g, 3.11 mmol, 1.0 eq.) compound **104** was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as yellow crystals (523 mg, 86 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 7.3 Hz, H₇), 8.16 (d, *J* = 2.1 Hz, H₄), 7.02 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, H₆), 4.03 (s, 3H, CH₃), 3.94 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.7 (CO), 162.0 (CO), 148.15 (Cq), 141.5 (Cq), 135.2 (Cq), 129.7 (CH₇), 118.7 (CH₄), 116.7 (CH₆), 102.7 (Cq), 53.0 (CH₃), 51.8 (CH₃).

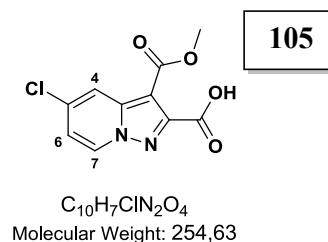
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3085, 1689, 1510, 1357, 1217, 1093, 862, 811, 724.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₁H₉ClN₂O₄: 269.0324 [M+H]⁺, found: 269.0321.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.87

M.p 120 – 121 °C

5-Chloro-3-(methoxycarbonyl)pyrazolo [1,5-*a*]pyridine-2-carboxylic acid



Procedure: To a mixture of **104** (0.5 g, 1.86 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (60 mL) was added NaOH (2N) (2.1 mmol) in one portion. The solution was stirred at room temperature for 6 h, and then the solvent was removed. The residue was dissolved in H₂O (100 mL) and the mixture was acidified to pH 1 using 10% aq HCl. The resulting solid was collected by filtration, washed with (Et₂O), and dried to give **105** (383 mg, 81%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.34 (s, 1H, NH), 8.64 (d, *J* = 7.3 Hz, H₇), 8.14 (d, *J* = 2.3 Hz, H₄), 7.17 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, H₆), 4.15 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.45 (CO), 159.7 (CO), 147.9 (Cq), 142.05 (Cq), 137.07 (Cq), 130.64 (CH₇), 119.34 (CH₄), 118.11 (CH₆), 101.18 (Cq), 53.79 (CH₃).

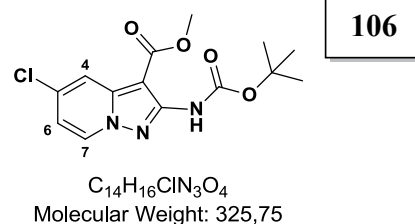
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3083, 2651, 1750, 1621, 1480, 1379, 1209, 1105, 856, 764, 664.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₀H₇ClN₂O₄: 255.0167 [M+H]⁺, found: 255.0164.

R_f (PE/AcOEt, 2/8) 0.09

M.p 238 – 239 °C

Methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate



Procedure: Compound **106** was prepared from acid **105** (1 g, 3.92 mmol, 1.0 eq.), as described in **chapter III** for compound **49**, to give **106** (0.857 g, 67%) after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H, NH), 8.44 (d, *J* = 7.3 Hz, H₇), 7.85 (d, *J* = 2.3 Hz, H₄), 6.86 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, H₆), 3.96 (s, 3H, CH₃), 1.55 (s, 9H, 3×CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.1 (CO), 154.1 (CO), 151.1 (Cq), 140.8 (Cq), 135.9 (Cq), 130.5 (CH₈), 117.1 (CH₅), 114.9 (CH₇), 90.0 (Cq), 82.1 (Cq), 51.9 (CH₃), 28.6 (3×CH₃).

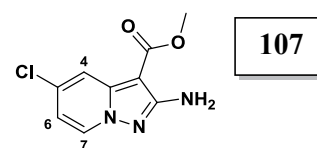
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3338, 2980, 1685, 1534, 1434, 1369, 1268, 1221, 1123, 850, 779.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₄H₁₆ClN₃O₄: 326.0902 [M+H]⁺, found: 326.0901.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.8

M.p 188 – 190 °C

Methyl 2-amino-5-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate



C₉H₈ClN₃O₂
Molecular Weight: 225,63

Procedure: Compound **107** was prepared as described in the procedure in **chapter VI** for compound **63**. Starting from Boc-aminoester **106** (0.5 g, 1.53 mmol, 1.0 eq.) to give **107** as white solid in quantitative yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 7.3 Hz, H₇), 7.78 (d, *J* = 2.3 Hz, H₄), 6.75 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, H₆), 5.26 (s, 1H, NH), 3.92 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.7 (CO), 160.3 (Cq), 141.85 (Cq), 134.3 (Cq), 128.7 (CH₇), 116.2 (CH₄), 113.4 (CH₆), 87.8 (Cq), 51.0 (CH₃).

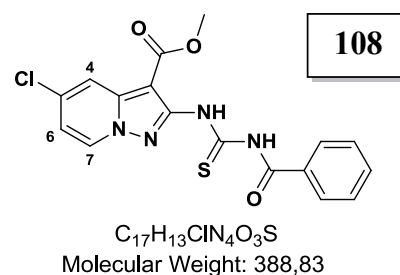
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3422, 3104, 1678, 1620, 1437, 1280, 1112, 1009, 864, 776.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₉H₈ClN₃O₂: 226.0378 [M+H]⁺, found: 226.0375.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.67

M.p 201 – 202 °C

Methyl 2-(3-benzoylthioureido)-5-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylate



Procedure: Starting from aminoester **107** (1 g, 4.43mmol, 1.0 eq.) as described in **chapter VI** for synthesis of compound **67**, to afford the desired thioureas purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 6:4) **108** as a yellow solid (1.44 g, 84%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.85 (s, 1H, NH), 9.27 (s, 1H, NH), 8.49 (d, *J* = 7.3 Hz, H₇), 8.04 (d, *J* = 2.3 Hz, H₄), 7.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H_{ph}), 7.71 – 7.62 (m, 1H_{ph}), 7.59 – 7.47 (m, 2H_{ph}), 6.95 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, H₆), 4.05 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 176.65 (CS), 165.9 (CO), 163.9 (CO), 152.3 (Cq), 141.2 (Cq), 136.1 (CH_{ph}), 134.1 (Cq), 131.9 (CH₇), 130.6 (Cq), 129.5 (2×CH_{ph}), 128.1 (2×CH_{ph}), 117.8 (CH₄), 115.7 (CH₆), 93.45 (Cq), 52.2 (CH₃).

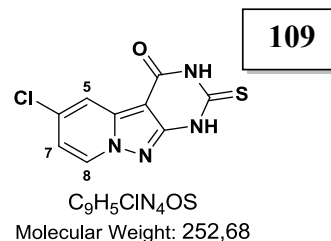
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3040, 1678, 1529, 1435, 1303, 1156, 1112, 1006, 807, 698.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₃ClN₄O₃S: 389.0470 [M+H]⁺, found: 389.0468.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.90

M.p 201 – 202 °C

**6-Chloro-2-thioxo-2,3-dihydropyrido
[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(1*H*)-one**



Procedure: Starting from thiourea **108** (1 g, 2.57 mmol), following the typical procedure for synthesis of compound **68** as described in **chapter VI**, compound **109** was obtained as a white solid (0.63 g, 97%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.36 (s, 1H, NH), 12.15 (s, 1H, NH), 8.95 (d, *J* = 7.3 Hz, H₈), 7.92 (d, *J* = 2.3 Hz, H₅), 7.36 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, H₇).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177.05 (CS), 157.0 (CO), 154.4 (Cq), 138.6 (Cq), 135.6 (Cq), 132.15 (CH₈), 116.9 (CH₅), 115.9 (CH₇), 92.8 (Cq).

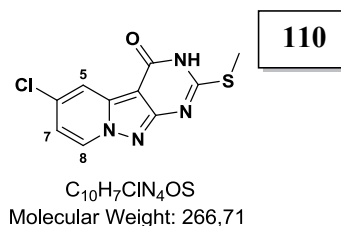
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3083, 2652, 1750, 1621, 1480, 1379, 1208, 1106, 824, 764.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₉H₅ClN₄OS: 252.9945 [M+H]⁺, found: 252.9942.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.10

M.p > 360 °C

6-Chloro-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one



Procedure: Starting from compound **109** (0.5 g, 1.97 mmol, 1.0 eq.), following the typical procedure for synthesis of compound **69** as described in **chapter VI**, (during 6 h instead of 3 h) compound **110** was obtained as a white solid (0.422 g, 80%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.37 (s, 1H, NH), 8.96 (d, *J* = 7.3 Hz, H₈), 8.00 (d, *J* = 2.3 Hz, H₅), 7.38 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, H₇), 2.58 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.4 (CO), 161.9 (Cq), 158.7 (Cq), 138.0 (Cq), 134.05 (Cq), 131.65 (CH₈), 117.0 (CH₇), 116.6 (CH₅), 94.8 (Cq), 13.45 (CH₃).

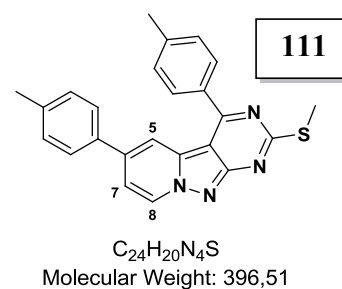
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3033, 2820, 1635, 1522, 1432, 1252, 1121, 861, 782, 648.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₉H₅ClN₄OS: 267.0102 [M+H]⁺, found: 267.0100.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.57

M.p 248 – 249 °C

2-(methylthio)-4,6-di-*p*-tolylpyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Starting from product **110** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.), following the typical procedure **C** reported in **chapter VI** using *p*-tolylboronic acid (49 mg, 0.36 mmol, 2.0 eq.), compound **111** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 6:4) as a white solid (33 mg, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (d, *J* = 7.3 Hz, H₈), 8.16 (s, H₅), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H_{ph}), 7.56–7.49 (m, H₇), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H_{ph}), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H_{ph}), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H_{ph}), 2.74 (s, 3H, CH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.2 (Cq), 163.5 (Cq), 141.3 (Cq), 139.9 (Cq), 139.3 (Cq), 136.0 (Cq), 134.7 (Cq), 134.64 (Cq), 130.1 (2×CH_{ph}), 129.55 (CH₈), 129.5 (2×CH_{ph}), 128.8 (2×CH_{ph}), 126.7 (2×CH_{ph}), 116.8 (CH₇), 115.9 (CH₅), 101.9 (Cq), 21.6 (CH₃), 21.2 (CH₃), 14.5 (S-CH₃),

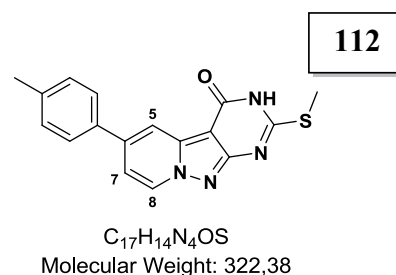
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2919, 1641, 1578, 1452, 1244, 1163, 1005, 796.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₄H₂₀N₄S: 397.1481 [M+H]⁺, found: 397.1481.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.80

M.p 222 – 223 °C

2-(Methylthio)-6-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one



Procedure: Following the typical procedure **A** using *p*-tolylboronic acid (57 mg, 0.41 mmol, 1.1 eq.) compound **112** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as a white solid (76 mg, 63%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (s, 1H, NH), 8.95 (d, *J* = 7.3 Hz, H₈), 8.14 (d, *J* = 2.3 Hz, H₅), 7.87–7.70 (m, 2H_{ph}), 7.63 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, H₇), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H_{ph}), 2.59 (s, 3H, CH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.85 (CO), 161.7 (Cq), 158.8 (Cq), 140.1 (Cq), 139.3 (Cq), 138.1 (Cq), 134.3 (Cq), 130.4 (CH₈), 130.3 (2×CH_{ph}), 127.2 (2×CH_{ph}), 114.9 (CH₇), 113.5 (CH₅), 94.7 (Cq), 21.2 (S-CH₃), 13.41 (CH₃).

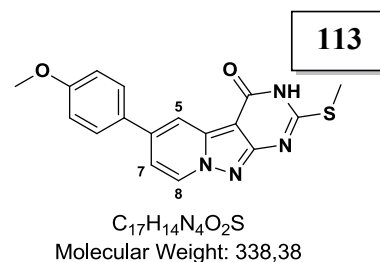
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2829, 1643, 1580, 1447, 1363, 1210, 1122, 1001, 873, 783, 666.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₄N₄OS: 323.0961 [M+H]⁺, found: 323.061.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.62

M.p 302 – 303 °C

**6-(4-Methoxyphenyl)-2-(methylthio)
pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-
4(3*H*)-one**



Procedure: Following the typical procedure **A** using *p*-methoxyphenylboronic acid (62 mg, 0.41 mmol, 1.1 eq.) compound **113** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as a white solid (92 mg, 73%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.31 (s, 1H, NH), 8.92 (d, *J* = 7.3 Hz, H₈), 8.10 (d, *J* = 2.3 Hz, H₅), 7.91–7.76 (m, 2H_{ph}), 7.61 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, H₇), 7.18–6.99 (m, 2H_{ph}), 3.84 (s, 3H, CH₃), 2.59 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.3 (CO), 161.2 (Cq), 160.1 (Cq), 158.3 (Cq), 139.4 (Cq), 137.7 (Cq), 129.9 (CH₈), 128.95 (Cq), 128.25 (2×CH_{ph}), 114.7 (2×CH_{ph}), 114.3 (CH₇), 112.4 (CH₅), 94.1 (Cq), 55.3 (O-CH₃), 12.9 (S-CH₃).

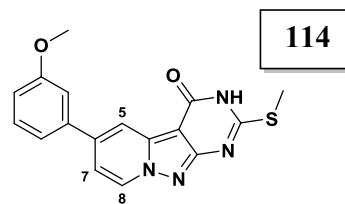
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2835, 1661, 1518, 1453, 1251, 1113, 1033, 956.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₄N₄O₂S: 339,0910 [M+H]⁺, found: 339,0909.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.50

M.p 295 – 296 °C

**6-(3-Methoxyphenyl)-2-(methylthio)
pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-
4(3*H*)-one**



Chemical Formula: C₁₇H₁₄N₄O₂S
Molecular Weight: 338,38

Procedure: Following the typical procedure **A** using *m*-methoxyphenylboronic acid (62 mg, 0.41 mmol, 1.1 eq.) compound **114** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as a white solid (86 mg, 68%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.35 (s, 1H, NH), 8.97 (d, *J* = 7.3 Hz, H₈), 8.16 (d, *J* = 2.3 Hz, H₅), 7.64 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, H₇), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H_{ph}), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H_{ph}), 7.37 (s, 1H_{ph}), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H_{ph}), 3.87 (s, 3H, CH₃), 2.59 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.9 (CO) 161.8 (Cq), 160.3 (Cq), 158.8 (Cq), 140.1 (Cq), 138.8 (Cq), 138.0 (Cq), 130.8 (CH_{ph}), 130.4 (CH₈), 119.7 (CH_{ph}), 115.4 (CH₇), 115.3 (CH₅), 114.2 (CH_{ph}), 112.2 (CH_{ph}), 94.9 (Cq), 55.7 (O-CH₃), 13.4 (S-CH₃).

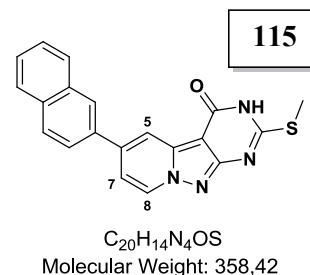
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2833, 1667, 1578, 1455, 1170, 1054, 863, 775.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₄N₄O₂S: 339,0910 [M+H]⁺, found: 339,0907.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.57

M.p 266 – 267 °C

2-(Methylthio)-6-(naphthalen-2-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one



Procedure: Following the typical procedure **A** using 2-naphthylboronic acid (71 mg, 0.41 mmol, 1.1 eq.) compound **115** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as a white solid (94 mg, 70%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.38 (s, 1H, NH), 9.03 (d, *J* = 7.3 Hz, H₈), 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H_{naph}), 8.33 (d, *J* = 2.3 Hz, H₅), 8.10 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 2H_{naph}), 8.00 (dd, *J* = 9.9, 6.2 Hz, 2H_{naph}), 7.80 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, H₇), 7.71–7.51 (m, 2H_{naph}), 2.60 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.9 (CO), 161.85 (CO), 158.8 (Cq), 139.9 (Cq), 138.1 (Cq), 134.5 (Cq), 133.65 (Cq), 133.4 (Cq), 130.5 (CH₈), 129.4 (CH_{naph}), 129.05 (CH_{naph}), 128.0 (CH_{naph}), 127.45 (CH_{naph}), 127.2 (CH_{naph}), 126.8 (CH_{naph}), 124.9 (CH_{naph}), 115.2 (CH₇), 114.3 (CH₅), 94.9 (Cq), 13.4 (S-CH₃).

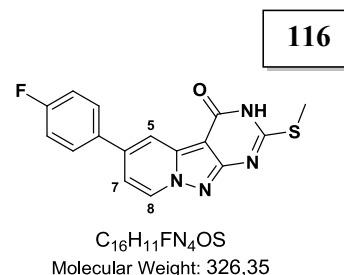
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3044, 1739, 1644, 1582, 1475, 1181, 960, 803, 746.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₀H₁₄N₄OS: 359.0961 [M+H]⁺, found: 359.0959

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.65

M.p 311 – 312 °C

6-(4-Fluorophenyl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one



Procedure: Following the typical procedure **A** using *p*-fluorophenylboronic acid (57 mg, 0.41 mmol, 1.1 eq.) compound **116** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as a white solid (80 mg, 66%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (s, 1H, NH), 8.96 (d, *J* = 7.3 Hz, H₈), 8.13 (d, *J* = 2.3 Hz, H₅), 7.99 – 7.88 (m, 2H_{ph}), 7.61 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, H₇), 7.37 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H_{ph}), 2.59 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.2 (d, ¹*J*_{C-F} = 247 Hz, CF), 161.8 (CO), 161.8 (Cq), 158.8 (Cq), 139.1 (Cq), 138.0 (Cq), 133.8 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.1 Hz, Cq), 130.4 (CH₈), 129.7 (d, ³*J*_{C-F} = 8.5 Hz, 2×CH_{ph}), 116.6 (d, ²*J*_{C-F} = 21.6 Hz, 2×CH_{ph}), 115.0 (CH₇), 114.0 (CH₅), 94.8 (Cq), 13.4 (S-CH₃).

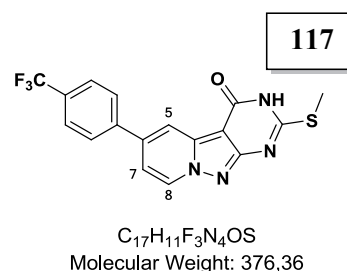
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2819, 1647, 1445, 1233, 1107, 870, 784, 658.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₄N₄O₂S: 327.0710 [M+H]⁺, found: 327.0710.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.62

M.p 319 – 320 °C

2-(Methylthio)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one



Procedure: Following the typical procedure **A** using *p*-trifluorophenylboronic acid (78 mg, 0.41 mmol, 1.1 eq.) compound **117** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as a white solid (79 mg, 56%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.38 (s, 1H, NH), 9.00 (d, *J* = 7.3 Hz, H₈), 8.21 (d, *J* = 2.3 Hz, H₅), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H_{ph}), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H_{ph}), 7.67 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, H₇), 2.58 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.50 (Cq), 158.3 (Cq), 140.8 (Cq), 137.8 (Cq), 137.3 (Cq), 130.2 (CH₈), 129.4 (q, ²*J*_{C-F3} = 32 Hz, Cq), 127.8 (2×CH_{ph}), 126.0 (q, ³*J*_{C-F3} = 3.3 Hz, 2×CH_{ph}), 124.1 (q, ¹*J*_{C-F3} = 272 Hz, CF₃), 114.5 (CH₇), 114.4 (CH₅), 94.7 (Cq), 12.9 (S-CH₃),

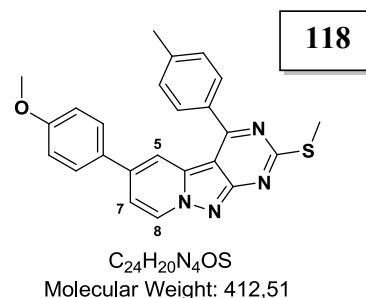
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3044, 2833, 1650, 1574, 1330, 1109, 1015, 811.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₁F₃N₄OS: 377.0678 [M+H]⁺, found: 377.0676.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.66

M.p 342 – 343 °C

6-(4-Methoxyphenyl)-2-(methylthio)-4-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Starting from product **113** (50 mg, 0.147 mmol, 1.0 eq.), following the typical procedure **C** reported in **chapter VI**, using *p*-tolylboronic acid (40 mg, 0.295 mmol, 2.0 eq.), and compound **118** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) as a yellow solid (47 mg, 78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, *J* = 7.3 Hz, H₈), 8.13 (d, *J* = 2.2 Hz, H₅), 7.90 – 7.84 (m, 2H_{ph}), 7.57–7.48 (m, 2H_{ph}+H₇), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H_{ph}), 7.06–6.99 (m, 2H_{ph}), 3.88 (s, 3H, CH₃), 2.73 (s, 3H, CH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.1 (Cq), 163.5 (Cq), 163.4 (Cq), 160.5 (Cq), 141.3 (Cq), 139.6 (Cq), 136.0 (Cq), 134.7 (Cq), 129.7 (Cq), 129.55 (CH₈), 129.5 (2×CH_{ph}), 128.8 (2×CH_{ph}), 128.1 (2×CH_{ph}), 116.6 (CH₇), 115.3 (CH₅), 114.85 (2×CH_{ph}), 101.8 (Cq), 55.4 (O-CH₃), 21.6 (S-CH₃), 14.4 (CH₃).

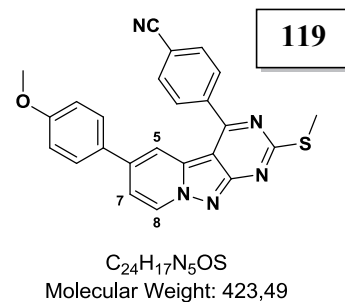
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2951, 1638, 1604, 1452, 1247, 1117, 1020, 724.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₄H₂₀N₄OS: 413,1431 [M+H]⁺, found: 413,1428.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.39

M.p 209 – 210 °C

4-(6-(4-Methoxyphenyl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)benzonitrile



Procedure: Starting from product **113** (50 mg, 0.147 mmol, 1.0 eq.), following the typical procedure **C** reported in **chapter VI**, using 4-cyanophenylboronic acid (43 mg, 0.295 mmol, 2.0 eq.), and compound **119** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) as a yellow solid (62 mg, 70%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (d, $J = 7.3$ Hz, H_8), 8.13–8.05 (m, $2H_{ph}$), 7.97–7.89 (m, $2H_{ph}+H_5$), 7.58 (dd, $J = 7.3, 2.3$ Hz, H_7), 7.52–7.45 (m, $2H_{ph}$), 7.10–7.00 (m, $2H_{ph}$), 3.89 (s, 3H, CH_3), 2.74 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 172.6 (Cq), 163.5 (Cq), 161.2 (Cq), 161.0 (Cq), 142.0 (Cq), 140.5 (Cq), 135.7 (Cq), 132.8 ($2\times CH_{ph}$), 130.05 (CH_8), 129.7 ($2\times CH_{ph}$), 129.4 (Cq), 128.2 ($2\times CH_{ph}$), 118.4 ($2\times CH_{ph}$), 117.3 (CH_7), 115.2 ($2\times CH_{ph}$), 115.0 (CH_5), 114.65 (Cq), 101.8 (Cq), 55.6 (O- CH_3), 14.6 (S- CH_3).

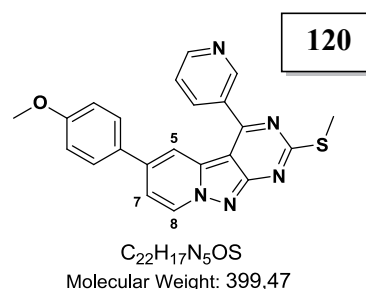
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 3044, 2227, 1637, 1572, 1452, 1244, 1164, 1037, 813.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{24}H_{17}N_5OS$: 424,1227 $[M+H]^+$, found: 424,1224.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.59

M.p >360°C

6-(4-Methoxyphenyl)-2-(methylthio)-4-(pyridin-3-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Starting from product **113** (50 mg, 0.147 mmol, 1.0 eq.), following the typical procedure **C** reported in **chapter VI**, using 3-pyridinylboronic acid (36 mg, 0.295 mmol, 2.0 eq.), and compound **120** was obtained after by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) as a yellow solid (21 mg, 36%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (s, 1H_{pyri}), 8.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H_{pyri}+H₈), 8.29 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, 1H_{pyri}), 7.99 (d, *J* = 2.3 Hz, H₅), 7.64–7.50 (m, 1H_{pyri}+2H_{ph}+H₇), 7.07–6.98 (m, 2H_{ph}), 3.87 (s, 3H, CH₃), 2.75 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.5 (Cq), 163.4 (Cq), 160.9 (Cq), 160.4 (Cq), 151.9 (CH_{pyri}), 149.6 (CH_{pyri}), 140.5 (Cq), 136.6 (CH_{pyri}), 133.7 (Cq), 135.9 (Cq), 129.9 (CH₈), 129.5 (Cq), 128.3 (2×CH_{ph}), 124.0 (CH_{pyri}), 117.3 (CH₇), 115.1 (2×CH_{ph}), 115.0 (CH₅), 102.1 (Cq), 55.6 (O-CH₃), 14.65 (S-CH₃).

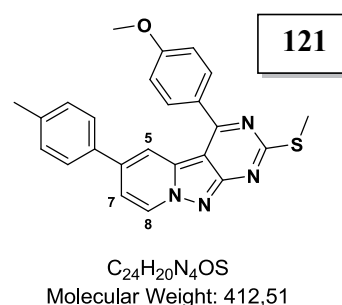
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2926, 2161, 1643, 1522, 1454, 1250, 1163, 1118, 793.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₂H₁₇N₅OS : 400,1227 [M+H]⁺, found: 400,1226.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.46

M.p 222 – 223 °C

4-(4-Methoxyphenyl)-2-(methylthio)-6-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Starting from product **112** (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.), following the typical procedure **C** reported in **chapter VI**, using *p*-methoxyphenylboronic acid (47 mg, 0.31 mmol, 2.0 eq.), compound **121** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 6:4) as a yellow solid (35 mg, 55%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, *J* = 7.3 Hz, H₈), 8.20 (s, H₅), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H_{ph}), 7.56 (dd, *J* = 7.3 Hz, H₇), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H_{ph}), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H_{ph}), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H_{ph}), 3.93 (s, 3H, CH₃), 2.74 (s, 3H, CH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (Cq), 163.5 (Cq), 162.9 (Cq), 162.2 (Cq), 140.3 (Cq), 139.6 (Cq), 136.3 (Cq), 134.7 (Cq), 130.7 (2×CH_{ph}), 130.3 (2×CH_{ph}), 129.8 (CH₈), 129.6 (Cq), 126.95 (2×CH_{ph}), 117.1 (CH₇), 115.9 (CH₅), 114.4 (2×CH_{ph}), 101.95 (Cq), 55.7 (CH₃), 21.3 (CH₃), 14.6 (S-CH₃).

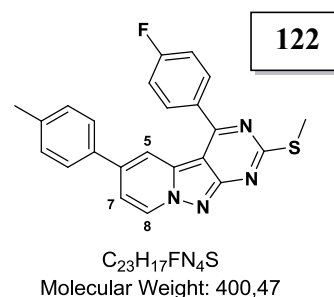
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2976, 1653, 1577, 1444, 1118, 1023, 846, 775.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₄H₂₀N₄OS : 413,1431 [M+H]⁺, found: 413,1430.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.85

M.p 266 – 267 °C

4-(4-Fluorophenyl)-2-(methylthio)-6-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Starting from product **112** (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.), following the typical procedure **C** reported in **chapter VI**, using *p*-fluorophenylboronic acid (43 mg, 0.31 mmol, 2.0 eq.), (reaction time of the second step 48h), compound **122** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 6:4) as a yellow solid (29 mg, 47%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (d, *J* = 7.3 Hz, H₈), 8.09 (d, *J* = 2.3 Hz, H₅), 8.02 – 7.96 (m, 2H_{ph}), 7.58 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, H₇), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H_{ph}), 7.39 – 7.28 (m, 4H_{ph}), 2.76 (s, 3H, CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.2 (Cq), 164.4 (d, ¹*J*_{C-F} = 248 Hz, CF), 163.4 (Cq), 162.2 (Cq), 140.2 (Cq), 139.55 (Cq), 135.8 (Cq), 134.4 (Cq), 133.7 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.2 Hz, Cq), 130.9 (d, ³*J*_{C-F} = 8.7 Hz, 2×CH_{ph}), 130.2 (2×CH_{ph}), 129.7 (CH₈), 126.7 (2×CH_{ph}), 117.05 (CH₇), 116.0 (d, ²*J*_{C-F} = 21.8 Hz, 2×CH_{ph}), 115.5 (CH₅), 101.8 (Cq), 21.2 (S-CH₃), 14.4 (CH₃).

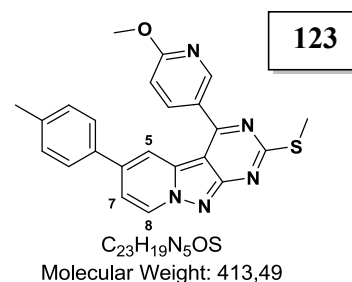
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2921, 1732, 1636, 1559, 1450, 1121, 870, 799.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₃H₁₇FN₄S : 401,1231 [M+H]⁺, found: 401,1231.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.89

M.p 225 – 226 °C

4-(6-Methoxypyridin-3-yl)-2-(methylthio)-6-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Starting from product **112** (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.), following the typical procedure **C** reported in **chapter VI**, using 6-methoxy-3-pyridinylboronic acid (47 mg, 0.31 mmol, 2.0 eq.), (reaction time of the second step 48h), and compound **123** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) as a yellow solid (30 mg, 47%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, *J* = 7.3 Hz, H₈), 8.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H_{ph}), 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H_{ph}), 8.12 (s, H₅), 7.59–7.49 (m, 2H_{ph}+H₇), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H_{ph}), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H_{ph}), 4.07 (s, 3H, CH₃), 2.73 (s, 3H, CH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.3 (Cq), 165.9 (Cq), 163.5 (Cq), 160.7 (Cq), 147.9 (CH_{pyri}), 140.5 (Cq), 139.6 (Cq), 139.2 (CH_{pyri}), 135.9 (Cq), 134.5 (Cq), 130.2 (2×CH_{ph}), 129.8 (CH₈), 126.9 (2×CH_{ph}), 126.9 (Cq), 117.25 (CH₇), 115.6 (CH₅), 111.4 (CH_{pyri}), 101.9 (Cq), 54.1 (O-CH₃), 21.3 (S-CH₃), 14.6(CH₃).

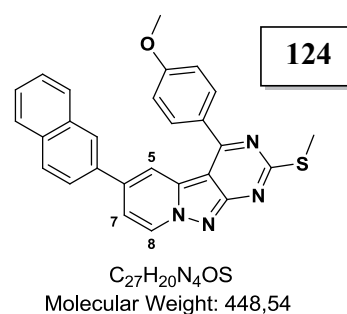
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 2925, 1636, 1494, 1449, 1285, 1165, 1010, 870, 798.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₃H₁₉N₅OS: 414,1383 [M+H]⁺, found: 414,1381.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.82

M.p 230 – 231 °C

4-(4-Methoxyphenyl)-2-(methylthio)-6-(naphthalen-2-yl)-3,4-dihydropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Starting from product **115** (50 mg, 0.139 mmol, 1.0 eq.), following the typical procedure **C** reported in **chapter VI**, using 4-methoxyphenylboronic acid (42 mg, 0.279 mmol, 2.0 eq.), and compound **124** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 5:5) as a yellow solid (39 mg, 63%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (d, $J = 7.0$ Hz, H_8), 8.33 (s, H_5), 8.07 (s, $1H_{naph}$), 8.02–7.86 (m, $2H_{ph}+3H_{naph}$), 7.72–7.65 (m, $1H_{naph}+H_7$), 7.60–7.53 (m, $2H_{naph}$), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, $2H_{ph}$), 3.93 (s, 3H, CH_3), 2.74 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172.2 (Cq), 163.5 (Cq), 163.0 (Cq), 162.0 (Cq), 139.7 (Cq), 136.0 (Cq), 134.7 (Cq), 133.4 (Cq), 133.2 (Cq), 130.6 ($2\times CH_{ph}$), 129.9 (Cq), 129.6 (CH_8), 129.3 (CH_{naph}), 128.4 (CH_{naph}), 127.7 (CH_{naph}), 127.1 (CH_{naph}), 127.0 (CH_{naph}), 126.45 (CH_{naph}), 124.2 (CH_{naph}), 117.0 (CH_7), 116.4 (CH_5), 114.2 ($2\times CH_{ph}$), 101.6 (Cq), 55.5 (CH_3), 14.5 (CH_3).

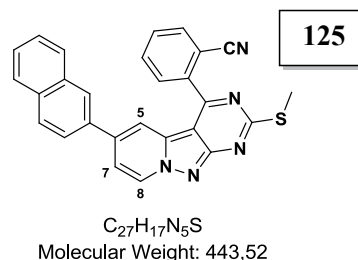
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 2933, 1635, 1555, 1444, 1245, 1168, 1031, 841, 795, 763.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{27}H_{20}N_4OS$: 449,1430 $[M+H]^+$, found: 449,1431.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.62

M.p 271 – 272 $^{\circ}C$

2-(2-(methylthio)-6-(naphthalen-2-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)benzonitrile



Procedure: Starting from product **115** (50 mg, 0.139 mmol, 1.0 eq.), following the typical procedure **C** reported in **chapter VI**, using 2-cyanophenylboronic acid (41 mg, 0.279 mmol, 2.0 eq.), and compound **125** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 6:4) as a yellow solid (38 mg, 61%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, *J* = 7.0 Hz, H₈), 8.03–7.82 (m, 8H+H₅), 7.79–7.68 (m, 2H+ H₇), 7.61–7.53 (m, 3H), 2.75 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.6 (Cq), 163.1 (Cq), 159.4 (Cq), 140.6 (Cq), 140.4 (Cq), 135.4 (Cq), 134.5 (Cq), 134.1 (CH_{ph}), 133.3 (Cq), 133.3 (Cq), 132.95 (CH_{ph}), 130.6 (CH_{ph}), 129.9 (CH_{ph}), 129.9 (CH₈), 129.3 (CH_{naph}), 128.4 (CH_{naph}), 127.75 (CH_{naph}), 127.2 (CH_{naph}), 127.0 (CH_{naph}), 126.6 (CH_{naph}), 124.15 (CH_{naph}), 117.8 (CH₇), 116.0 (CH₅), 112.25 (Cq), 102.4 (Cq), 14.5 (CH₃).

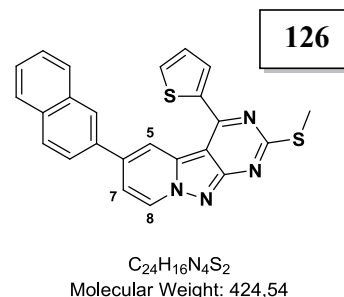
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3061, 2925, 2228, 1637, 1558, 1445, 1276, 1165, 1124, 908, 804, 726.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₇H₁₉N₅S: 444.1277 [M+H]⁺, found: 444.1278.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.80

M.p 258 – 259 °C

2-(Methylthio)-6-(naphthalen-2-yl)-4-(thiophen-2-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Starting from product **115** (50 mg, 0.139 mmol, 1.0 eq.), following the typical procedure **C** reported in **chapter VI**, using 2-thienylboronic acid (35 mg, 0.279 mmol, 2.0 eq.), and compound **126** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 6:4) as a yellow solid (31 mg, 52%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, *J* = 7.1 Hz, H₈), 8.66 (s, H₅), 8.11 (s, 1H_{naph}), 8.04–7.96 (m, 1H_{thioph}+1H_{naph}), 7.96–7.86 (m, 1H_{thioph}+1H_{naph}), 7.74 (m, 1H_{naph}), 7.69 (m, 1H_{thioph}+H₇), 7.60–7.53 (m, 2H_{naph}), 7.30 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H_{naph}), 2.71 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.9 (Cq), 163.6 (Cq), 156.4 (Cq), 141.3 (Cq), 140.0 (Cq), 135.7 (Cq), 134.7 (Cq), 133.4 (Cq), 133.3 (Cq), 130.8 (CH_{thioph}), 129.7 (CH₈), 129.5 (CH_{thioph}), 129.35 (CH_{naph}), 128.4 (CH_{naph}), 127.8 (CH_{thioph}), 127.7 (CH_{naph}), 127.1 (CH_{naph}), 127.0 (CH_{naph}), 126.5 (CH_{naph}), 124.2 (CH_{naph}), 117.25 (CH₇), 116.4 (CH₅), 100.9 (Cq), 14.4 (CH₃).

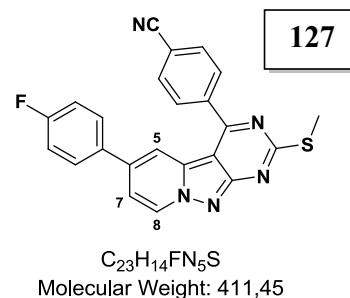
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3074, 2921, 1638, 1557, 1444, 1349, 1229, 1168, 959, 793.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₂₄H₁₇N₄S₂: 425.0889, 1027 [M+H]⁺, found: 425.0890.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.90

M.p 240 – 241 °C

4-(6-(4-fluorophenyl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)benzonitrile



Procedure: Starting from product **116** (50 mg, 0.153 mmol, 1.0 eq.), following the typical procedure **C** reported in **chapter VI**, using 4-cyanophenylboronic acid (45 mg, 0.3 mmol, 2.0 eq.), and compound **127** was obtained by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) as a yellow solid (22 mg, 36%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (d, *J* = 7.3 Hz, H₈), 8.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H_{ph}), 8.02 (d, *J* = 2.3 Hz, H₅), 7.98–7.89 (m, H₇), 7.92–7.78 (m, 2H_{ph}), 7.40 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H_{ph}), 2.65 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.1 (Cq), 163.3 (d, ¹*J*_{C-F} = 248 Hz, CF), 163.05 (Cq), 161.5 (Cq), 141.6 (Cq), 139.1 (Cq), 135.3 (Cq), 133.65 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.1 Hz, Cq), 133.5 (2×CH_{ph}), 131.05 (Cq), 131.05 (CH₈), 130.1 (2×CH_{ph}), 129.8 (d, ³*J*_{C-F} = 8.5 Hz, 2×CH_{ph}), 119.0 (Cq), 118.5 (CH₇), 116.8 (d, ²*J*_{C-F} = 21.8 Hz, 2×CH_{ph}), 116.15 (CH₅), 113.9 (Cq), 102.2 (Cq), 14.2 (CH₃).

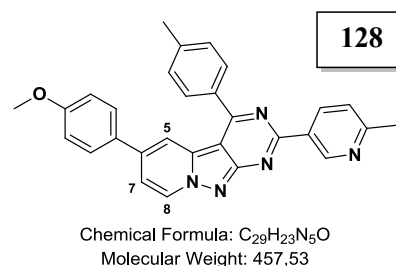
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν 3079, 2918, 2229, 1732, 1574, 1448, 1166, 1048, 817.

HRMS (EI-MS) *m/z* calcd for C₁₇H₁₄N₄O₂S: 412,1027 [M+H]⁺, found: 412,1024.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.43

M.p 343 – 344 °C

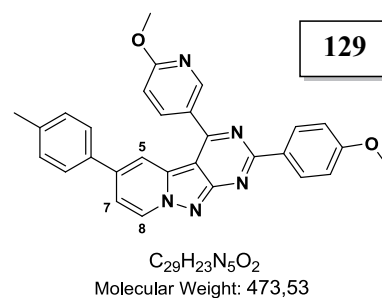
6-(4-methoxyphenyl)-2-(5-methylpyridin-2-yl)-4-(p-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidine



Procedure: Starting from **118** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), using 2-methyl-5-pyridinyl boronic acid (25 mg, 0.18 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **128** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) as yellow solid (43 mg, 78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ	9.86 (s, 1H _{pyri}), 9.09 – 8.89 (m, 1H _{pyri} +H ₈), 8.29 (s, H ₅), 7.99 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H _{ph}), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H _{ph} +H ₇), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H _{ph}), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H _{pyri}), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H _{ph}), 3.89 (s, 3H, CH ₃), 2.71 (s, 3H, CH ₃), 2.54 (s, 3H, CH ₃).
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, DEPT) δ	149.8 (CH _{pyri}), 139.0 (CH _{pyri}), 129.7 (CH ₈), 129.6 (2×CH _{ph}), 129.0 (2×CH _{ph}), 128.2 (2×CH _{ph}), 117.3 (CH ₇), 115.85 (CH ₅), 115.1 (CH _{pyri}), 114.9 (2×CH _{ph}), 55.5 (CH ₃), 24.3 (CH ₃), 21.6 (CH ₃).
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν	2918, 2849, 1731, 1605, 1455, 1278, 1033, 835.
HRMS (EI-MS)	<i>m/z</i> calcd for C ₂₉ H ₂₄ N ₅ O: 458,1975 [M+H] ⁺ , found: 458,1977.
R_f (PE/AcOEt, 4/6)	0.40
M.p	207 – 208 °C

4-(6-Methoxypyridin-3-yl)-2,6-di-*p*-tolylpyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine



Procedure: Starting from **123** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), using 4-methoxyphenylboronic acid (28 mg, 0.18 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **129** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) as white solid (40 mg, 70%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 – 8.87 (m, $1H_{pyri}+H_8$), 8.72 (d, $J = 8.5$ Hz, $2H_{ph}$), 8.33 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, $1H_{pyri}$), 8.22 (s, H_5), 7.60 – 7.50 (m, $2H_{ph}+H_7$), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, $2H_{ph}$), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, $2H_{ph}+1H_{pyri}$), 4.09 (s, 3H, CH_3), 3.90 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3).

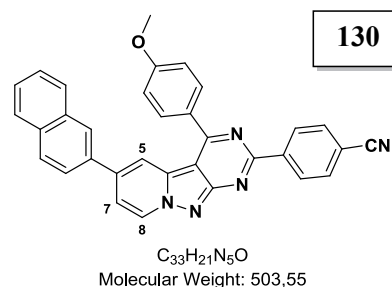
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7 (Cq), 163.35 (Cq), 161.9 (Cq), 160.79 (Cq), 147.9 (CH_{pyri}), 143.2 (Cq), 139.7 (Cq), 139.3 (Cq), 139.2 (Cq), 139.1 (CH_{pyri}), 135.55 (Cq), 134.5 (Cq), 130.9 (Cq), 130.6 ($2\times CH_{ph}$), 130.1 ($2\times CH_{ph}$), 129.6 (CH_8), 127.8 (Cq), 126.85 ($2\times CH_{ph}$), 117.2 (CH_7), 115.7 (CH_5), 113.7 ($2\times CH_{ph}$), 111.25 (CH_{pyri}), 55.3 (CH_3), 54.0 (CH_3), 21.2 (CH_3).

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 2991, 1712, 1602, 1493, 1451, 1287, 1120, 1019, 870, 800.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{29}H_{23}N_5O_2$: 474,1925 $[M+H]^+$, found: 474,1921

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.50
M.p 239 – 240 °C

4-(4-(4-Methoxyphenyl)-6-(naphthalen-2-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl)benzonitrile



Procedure: Starting from **124** (50 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.), using 4-cyanophenylboronic acid (24 mg, 0.16 mmol, 1.5 eq.) as coupling reagent and following the general procedure **D**, compound **130** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (PE–EtOAc, 4:6) as white solid (34 mg, 61%).

1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 9.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 8.22 – 7.88 (m, 8H), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H, CH_3).

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν 2918, 2224, 1685, 1605, 1510, 1254, 1119, 1026, 802.

HRMS (EI-MS) m/z calcd for $C_{33}H_{22}N_5O$: 504,1819 $[M+H]^+$, found: 504,1820.

R_f (PE/AcOEt, 4/6) 0.75

M.p 329 – 330 °C

Références bibliographiques

1. a) R. Jonas, H.-m. Eggenweiler, P. Schelling, M. Christadler, N. Beier, DE19942474, **2001**; *Chem. Abstr.* **2001**, 134, 222724; b) M. Boolell, M. J. Allen, S. A. Ballard, S. Gepi-Attee, G. J. Muirhead, A. M. Naylor, I. H. Osterloh, C. Gingell, *Int. J. Impot. Res.* **1996**, 8, 47; c) M. Boolell, S. Gepi-Attee, J. C. Gingell, M. J. Allen, *Br. J. Urol.* **1996**, 78, 257; d) N. K. Terrett, A. S. Bell, D. Brown, P. Ellis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1819.
2. M. Chauhan, R. Kumar, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 5657.
3. R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 784.
4. a) T.-F. Yu, A. B. Gutman, *Am. J. Med.* **1964**, 37, 885; b) R. W. Rundles, J. B. Wyngaarden, G. H. Hitchings, G. B. Elion, H. R. Silberman, *Trans. Assoc. Am. Phys.* **1963**, 76, 126; c) J. R. Klinenberg, S. E. Goldfinger, J. E. Seegmiller, *Ann. Intern. Med.* **1965**, 62, 639.
5. a) J.-H. Chern, K.-S. Shia, T.-A. Hsu, C.-L. Tai, C.-C. Lee, Y.-C. Lee, C.-S. Chang, S.-N. Tseng, S.-R. Shih, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2519; b) T. A. Bektemirov, E. V. Chekunova, I. A. Korbukh, Y. N. Bulychev, N. G. Yakunina, M. N. Preobrazhenskaya, *Acta Virol.* **1981**, 25, 326.
6. a) P. Diner, J. P. Alao, J. Soederlund, P. Sunnerhagen, M. Groetli, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 4872; b) L.-L. Yang, G.-B. Li, H.-X. Yan, Q.-Z. Sun, S. Ma, P. Ji, Z.-R. Wang, S. Feng, J. Zou, S.-Y. Yang, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 56, 30.
7. a) S. Taliani, C. La Motta, L. Mugnaini, F. Simorini, S. Salerno, A. M. Marini, F. Da Settimo, S. Cosconati, B. Cosimelli, G. Greco, V. Limongelli, L. Marinelli, E. Novellino, O. Ciampi, S. Daniele, M. L. Trincavelli, C. Martini, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3954; b) D. Briel, R. Aurich, U. Egerland, K. Unverferth, *Pharmazie* **2005**, 60, 732; c) S.-A. Poulsen, R. J. Quinn, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4156; d) F. Da Settimo, G. Primofiore, C. La Motta, S. Taliani, F. Simorini, A. M. Marini, L. Mugnaini, A. Lavecchia, E. Novellino, D. Tuscano, C. Martini, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5162; e) L. Antonioli, M. Fornai, R. Colucci, N. Ghisu, F. Da Settimo, G. Natale, O. Kastsiuchenka, E. Duranti, A. Virdis, C. Vassalle, C. La Motta, L. Mugnaini, M. C. Breschi, C. Blandizzi, M. Del Tacca, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, 322, 435.
8. A. R. Trivedi, B. H. Dholariya, C. P. Vakhariya, D. K. Dodiya, H. K. Ram, V. B. Kataria, A. B. Siddiqui, V. H. Shah, *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 1887.
9. a) B. S. Holla, M. Mahalinga, M. S. Karthikeyan, P. M. Akberali, N. S. Shetty, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2040; b) D. Bhambi, V. K. Salvi, J. L. Jat, S. Ojha, G. L. Talesara, *J. Sulfur Chem.* **2007**, 28, 155.
10. a) M. A. F. Sharaf, F. A. Abd El-Aal, G. E. H. Elgemeie and A. A. El-Damaty, *Arch. Pharm.* **1991**, 324, 585; b) A. Stimac, B. Stanovnik, M. Tisler and L. Golic, *Tetrahedron* **1990**, 46, 6915; c) J. P. Marquet, J. D. Bourzat, J. André-Louisfert, E. Bisagni, *Tetrahedron* **1973**, 29, 435.
11. P. G. Baraldi, S. Manfredini, R. Romagnoli, L. Stevanato, A. N. Zaid, R. Manservigi, *Nucleos. Nucleot.* **1998**, 17, 2165.
12. E. Akbas, I. Berber, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 401.
13. İ. Bildirici, A. Şener, İ. Tozlu, *Med. Chem. Res.* **2007**, 16, 418.
14. M. Mady, T. Saleh, A. El-Kateb, N. Abd El-Rahman, S. Abd El-Moez, *Res. Chem. Intermed.* **2015**, 1.
15. O. I. El-Sabbagh, S. Mostafa, H. A. Abdel-Aziz, H. S. Ibrahim, M. M. Elaasser, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, 346,1.

16. A. M. Farag, K. A. K. Ali, T. M. A. El-Debss, A. S. Mayhoub, A.-G. E. Amr, N. A. Abdel-Hafez, M. M. Abdulla, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5887.
17. P. Biagini, C. Biancalani, A. Graziano, N. Cesari, M. P. Giovannoni, A. Cilibrizzi, V. D. Piaz, C. Vergelli, L. Crocetti, M. Delcanale, E. Armani, A. Rizzi, P. Puccini, P. M. Gallo, D. Spinabelli, P. Caruso, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3506.
18. V. D. Piaz, M. C. Castellana, C. Vergelli, M. P. Giovannoni, A. Gavalda, V. Segarra, J. Beleta, H. Ryder, J. M. Palacios, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2002**, *17*, 227.
19. a) A. Akahane, H. Katayama, T. Mitsunaga, T. Kato, T. Kinoshita, Y. Kita, T. Kusunoki, T. Terai, K. Yoshida, Y. Shiokawa, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 779; b) Y. Shiokawa, A. Akahane, H. Katayama, T. Mitsunaga, EP497258, **1992**; *Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 205214.
20. E. DeJesus, A. Wald, T. Warren, T. W. Schacker, S. Trottier, M. Shahmanesh, J. L. Hill, f. T. V. I. H. S. Group, *J. Infect. Dis.* **2003**, *188*, 1009.
21. a) B. A. Johns, K. S. Gudmundsson, E. M. Turner, S. H. Allen, V. A. Samano, J. A. Ray, G. A. Freeman, F. L. Boyd Jr, C. J. Sexton, D. W. Selleseth, K. L. Creech, K. R. Moniri, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2397; b) B. A. Johns, K. S. Gudmundsson, E. M. Turner, S. H. Allen, D. K. Jung, C. J. Sexton, F. L. Boyd, M. R. Peel, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9001.
22. S. Löber, H. Hübner, W. Utz, P. Gmeiner, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2691.
23. K. L. Stevens, D. K. Jung, M. J. Alberti, J. G. Badiang, G. E. Peckham, J. M. Veal, M. Cheung, P. A. Harris, S. D. Chamberlain, M. R. Peel, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4753.
24. a) T. Koike, T. Takai, Y. Hoashi, M. Nakayama, Y. Kosugi, M. Nakashima, S.-i. Yoshikubo, K. Hirai, O. Uchikawa, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4207; b) J. Bondo Hansen, J. Weis, P.D. Suzdak, K. Eskesen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 695.
25. a) R. Huisgen, R. Grashey, R. Krischke, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 387; b) R. Krischke, R. Grashey, R. Huisgen, *Liebigs Ann.* **1977**, 498; c) T. Ohe, H. Sueoka, M. Hisadome, K. Yamagami, WO8903385, **1989**; *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 7480.
26. F. Couty, G. Evano, A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, "Bicyclic 5-6 Systems with One Bridgehead (Ring Junction) Nitrogen Atom: One Extra Heteroatom 1:0", In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, **2008**, 409.
27. L. Qiao, S. Choi, A. Case, T. G. Gainer, K. Seyb, M. A. Glicksman, D. C. Lo, R. L. Stein, G. D. Cuny, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6122.
28. M. Tran-Dube, N. Sach, S. Ninkovic, J. F. Braganza, Q. Huang, B. Johnson, M. R. Collins, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4372.
29. K. A. Johnston, R. W. Allcock, Z. Jiang, I. D. Collier, H. Blakli, G. M. Rosair, P. D. Bailey, K. M. Morgan, Y. Kohno, D. R. Adams, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 175.
30. B. A. Johns in *1-Amino-Pyridinium Iodide*, Vol. John Wiley & Sons, Ltd, **2001**.
31. K. Harju, I. Kylaenlahti, T. Paananen, M. Polamo, J. Nielsen, J. Yli-Kauhaluoma, *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 344.
32. a) D. Csanyi, G. Hajos, Z. Riedl, G. Timari, Z. Bajor, F. Cochard, J. Sapi, J. Y. Laronze, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1767; b) G. Timari, T. Soos, G. Hajos, A. Messmer, J. Nacs, J. Molnar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2831.
33. B. A. Johns, K. S. Gudmundsson, E. M. Turner, S. H. Allen, D. K. Jung, C. J. Sexton, F. L. Boyd, M. R. Peel, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9001.
34. T. Tsuchiya, H. Sashida, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1109.
35. A. Nunez, A. Garcia de Viedma, V. Martinez-Barrasa, C. Burgos, J. Alvarez-Builla, *Synlett* **2002**, 1093.
36. J. J. Mousseau, A. Fortier, A. B. Charrette, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 516.
37. Y. Nishigaya, K. Umei, E. Yamamoto, Y. Kohno, S. Seto, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5963.

38. A. Arques, H. Hernandez, P. Molina, M. J. Vilaplana, *Synthesis* **1981**, 910.
39. P. Molina, A. Arques and H. Hernandez, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 685.
40. a) M. J. Alberti, E. P. Auten, K. E. Lackey, O. B. McDonald, E. R. Wood, F. Preugschat, G. J. Cutler, L. Kane-Carson, W. Liu, D. K. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3778; b) D. K. Jung, M. J. Alberti, WO2006086539, **2006**; *Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 249218.
41. G.-H. Tian, G.-X. Xia, W.-X. Jin, X.-J. Chen, S.-A. Lai, Y.-B. Wei, R.-Y. Ji, J.-S. Shen, *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 241.
42. K. T. Potts, H. P. Youzwak, S. J. Zurawel, Jr., *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 90.
43. a) J. Valenciano, E. Sánchez-Pavón, A. M. Cuadro, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8528; b) J. Zhao, P. Li, C. Wu, H. Chen, W. Ai, R. Sun, H. Ren, R. C. Larock, F. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1922; c) C. Wu, Q. Wang, J. Zhao, P. Li, F. Shi, *Synthesis* **2012**, *44*, 3033.
44. P. L. Anderson, J. P. Hasak, A. D. Kahle, N. A. Paoletta, M. J. Shapiro, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 1149.
45. a) J. Motoyoshiya, K. Yokota, T. Fukami, S. Konno, A. Yamamoto, M. Hotta, R. Koike, S. Yoshioka, Y. Nishi, H. Aoyama, *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1063; b) H. Landelle, D. Laduree, M. Cugnon De Sevrécourt, M. Robba, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2679; c) T. Kaseyama, S. Furumi, X. Zhang, K. Tanaka, M. Takeuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3684; d) Y. Tominaga, J.-K. Luo, L. W. Castle, R. N. Castle, *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 267; e) E. Rozhkov, I. Piskunova, M. Gol'd, I. Kalvin'sh, *Chem. Heterocycl. Compounds* **1998**, *34*, 222; f) R. Alan Aitken, J. I. G. Cadogan, I. Gosney, C. M. HumphriesBuchan, L. M. McLaughlin, S. J. Wyse, *J. Chem. Soc.*, **1999**, 605; g) G. Periyasami, L. Martelo, C. Baleizao, M. N. Berberan-Santos, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 2258; h) M. Pamuk, F. Algi, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7117; i) D. Gök, R. Kasimoğulları, M. Cengiz, S. Mert, *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 224.
46. R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 159.
47. a) G. Biagi, F. Ciambone, I. Giorgi, O. Livi, V. Scartoni and P. L. Barili, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 889; b) R. Sanyal and B. V. Badami, *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 827.
48. R. Belaroussi, A. El Bouakher, M. Marchivie, S. Massip, C. Jarry, A. El Hakmaoui, G. Guillaumet, S. Routier, M. Akssira, *Synthesis* **2013**, *45*, 2557.
49. Z. Sun, H. Wang, K. Wen, Y. Li, E. Fan, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4149.
50. J. Kaizerman, B. Lucas, D. L. McMinn, R. Zamboni, WO200903568, **2009**; *Chem. Abstr.* **2009**, *150*, 352179.
51. J. A. Kaizerman, W. Aaron, S. An, R. Austin, M. Brown, A. Chong, T. Huang, R. Hungate, B. Jiang, M. G. Johnson, G. Lee, B. S. Lucas, J. Orf, M. Rong, M. M. Toteva, D. Wickramasinghe, G. Xu, Q. Ye, W. Zhong, D. L. McMinn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4607.
52. a) A. Monge-Vega, I. Aldana, E. Fernández-Alvarez, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 1533; b) A. Monge, I. Aldana, T. Alvarez, M. J. Losa, M. Font, E. Cenarruzabeitia, B. Lasheras, D. Frechilla, E. Castiella, E. Fernandez-Alvarez, *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 655.
53. G. Yu, J. Macor, H.-j. Chung, M. Humora, K. Katipally, Y. Wang, S. Kim WO2000056719, **2000**; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 252445.
54. a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821; b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340; c) E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577.
55. a) D. Milstein and J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992; b) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508; c) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704.

56. N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
57. a) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359 ; b) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722; c) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.
58. A. Tikad, S. Routier, M. Akssira, J.-M. Leger, C. Jarry, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4673.
59. C. Enguehard, J.-L. Renou, H. Allouchi, J.-M. Leger, A. Gueiffier, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 935.
60. M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 927.
61. A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901.
62. a) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348; b) J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.
63. G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13109.
64. a) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4708; b) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232.
65. R. Kuwano, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6479.
66. a) J. Yin, M. M. Zhao, M. A. Huffman, J. M. McNamara, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3481; b) K. T. J. Loones, B. U. W. Maes, R. A. Dommissse, G. L. F. Lemiere, *Chem. Commun.* **2004**, 2466.
67. J.-H. Lee, C.-G. Cho, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 65.
68. a) D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722; b) K. W. Anderson, R. E. Tundel, T. Ikawa, R. A. Altman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6523; c) N. Pottabathini, S. Bae, P. Pradhan, H.-G. Hahn, H. Mah, M. K. Lakshman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7188.
69. C. Enguehard, H. Allouchi, A. Gueiffier, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4367.
70. M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217.
71. R. Kranich, K. Eis, O. Geis, S. Muhle, J. W. Bats and H.-G. Schmalz, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2874.
72. a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413; b) J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.
73. a) J. Huang, G. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1307; b) M. S. Viciu, R. M. Kissling, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2229; c) G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7729.
74. M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, *Organometallics* **1995**, *14*, 3081.
75. J. Yin and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043.
76. S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10251.
77. S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, G. Zappia, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2539.
78. G. A. Artamkina, A. G. Sergeev, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4381.
79. B. H. Yang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35.
80. M. McLaughlin, M. Palucki, I. W. Davies, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3311.
81. J. Yin, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101.
82. E. Garnier, J. Audoux, E. Pasquinet, F. Suzenet, D. Poullain, B. Lebre, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7809.
83. G. B. W. L. Ligthart, H. Ohkawa, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 375.
84. A. Tikad, S. Routier, M. Akssira, G. Guillaumet, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5113.

85. a) L. Demange, N. Oumata, J. Quinton, S. Bouaziz, O. Lozach, L. Meijer, H. Galons, *Heterocycles* **2008**, 75, 1735; b) L. Demange, F. N. Abdellah, O. Lozach, Y. Ferandin, N. Gresh, L. Meijer, H. Galons, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 125.
86. A. F. Fahmy, M. S. K. Youssef, M. S. A. Halim, M. A. Hassan, J. Sauer, *Heterocycles* **1986**, 24, 2201.
87. C. D. Hurd, V. G. Bethune, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1471.
88. M. P. A. Canonne, M. Akssira, A. Dahdouh, H. Kasmi, M. Boumzebra, *Heterocycles* **1993**, 36, 1305.
89. M. El Haddad, M. Soukri, S. Lazar, A. Bennamara, G. Guillaumet, M. Akssira, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1247.
90. R. Mamouni, M. Aadil, M. Akssira, J. Lasri and J. Sepulveda-Arques, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2745.
91. A. Tikad, S. Routier, M. Akssira, J.-M. Leger, C. Jarry, G. Guillaumet, *Synlett* **2006**, 1938.
92. D. Aziane, M. Soukri, A. El Hakmaoui, S. Lazar, M. Akssira, E. M. Essassi, G. Guillaumet, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 271.
93. R. Mamouni, M. Akssira, M. Aadil, A. Elhakmaoui, J. Lasri, E. Zaballos-Garcia, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 4259.
94. S. Hyden, G. Wilbert, *Chem. Ind.* **1967**, 33, 1406.
95. O. El Mahdi, J. P. Lavergne, P. H. Viallefont, M. Akssira, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1995**, 104, 31.
96. M. Yamada, Y. Nakamura, T. Hasegawa, A. Itoh, S. Kuroda, I. Shimao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 2007.
97. A. Tikad, *Université d'Orléans (France), Thèse en co-tutelle avec l'Université Mohammedia-Casablanca (Maroc)* **2008**.
98. A. Castro, M. J. Jerez, C. Gil, F. Calderon, T. Domenech, A. Nueda, A. Martinez, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1349.
99. a) Z. Li, H. Huang, H. Sun, H. Jiang, H. Liu, *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 484; b) M. Redondo, J. G. Zarruk, P. Ceballos, D. I. Pérez, C. Pérez, A. Perez-Castillo, M. A. Moro, J. Brea, C. Val, M. I. Cadavid, M. I. Loza, N. E. Campillo, A. Martínez, C. Gil, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 47, 175.
100. J. Nilsson, R. Gidloef, E. O. Nielsen, T. Liljefors, M. Nielsen, O. Sterner, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 111.
101. D. R. Guda, T. Wang, H. M. Cho, M. E. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5238.
102. R. Boulahjar, *Université d'Orléans (France), Thèse en co-tutelle avec l'Université Mohammedia-Casablanca (Maroc)* **2011**.
103. M. Palko, F. Evanics, G. Bernath, F. Fulop, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 779.
104. N. Sun, B. Li, J. Shao, W. Mo, B. Hu, Z. Shen, X. Hu, *J. Org. Chem.* **2012**, 8, 61.
105. A. Santagati, J. Longmore, S. Guccione, T. Langer, E. Tonnel, M. Modica, M. Santagati, L. M. Scolaro, F. Russo, *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 973.
106. a) S. G. Modha, V. P. Mehta, d. E. E. V. Van, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5042; b) S. R. Dubbaka, P. Vogel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7674.
107. L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11260.
108. C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2001**, 3, 91.
109. N. Leconte, A. Keromnes-Wuillaume, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Synlett* **2007**, 204.
110. a) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2003**, 5, 803 ; b) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Synlett* **2002**, 2002, 447.
111. a) L. S. Liebeskind, J. Srogl, *Org. Lett.* **2002**, 4, 979; b) M. Egi, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2003**, 5, 801.

112. C. L. Kusturin, L. S. Liebeskind, W. L. Neumann, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 983.
113. Z. Zhang, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4331.
114. V. P. Mehta, A. Sharma, E. Van der Eycken, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1147.
115. C. Kusturin, L. S. Liebeskind, H. Rahman, K. Sample, B. Schweitzer, J. Srogl, W. L. Neumann, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4349.
116. J. M. Villalobos, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734.
117. a) A. Lengar, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 771; b) H. Prokopcova, L. Pisani, C. O. Kappe, *Synlett* **2007**, 43.
118. a) H. Prokopcová, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4440; b) H. Prokopcova, C. O. Kappe, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 448.
119. Q. Sun, F. Suzenet, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3473.
120. S. Silva, B. Sylla, F. Suzenet, A. Tatibouet, A. P. Rauter, P. Rollin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 853.
121. J. Rousseau, V. Krisciuniene, I. Rimkeviciute, C. Rousseau, V. Amankaviciene, A. Sackus, A. Tatibouet, P. Rollin, *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 339.
122. B. Castro, J. R. Dormoy, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4747.
123. a) B. Castro and J. R. Dormoy, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3243; b) J. Coste, M.-N. Dufour, A. Pantaloni, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 669.
124. B. Castro, J. R. Dormoy, G. Evin, C. Selve, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1219.
125. J. Coste, D. Le-Nguyen, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205.
126. a) E. Frérot, J. Coste, A. Pantaloni, M.-N. Dufour, P. Jouin, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 259; b) J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2437; c) S. Delarue, C. Sergheraert, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5487.
127. F.-A. Kang, J. Kodah, Q. Guan, X. Li, W. V. Murray, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1957-1960.
128. Z.-K. Wan, E. Binnun, D. P. Wilson, J. Lee, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5877.
129. T. D. Ashton, P. J. Scammells, *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 49.
130. Z.-K. Wan, S. Wacharasindhu, E. Binnun, T. Mansour, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2425.
131. Z.-K. Wan, S. Wacharasindhu, C. G. Levins, M. Lin, K. Tabei, T. S. Mansour, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10194.
132. C. G. Levins, Z.-K. Wan, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1755.
133. a) S. Bae, M. K. Lakshman, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1311; b) S. Bae, M. K. Lakshman, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3707; c) S. Bae, M. K. Lakshman, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2203-2206.
134. F.-A. Kang, Z. Sui, W. V. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11300.
135. V. P. Mehta, S. G. Modha, E. V. Van der Eycken, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 976.
136. S.-M. Li, J. Huang, G.-J. Chen, F.-S. Han, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12840.
137. G.-J. Chen, J. Huang, L.-X. Gao, F.-S. Han, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4038.
138. M. Cernova, R. Pohl, B. Klepetarova, M. Hocek, *Synlett* **2012**, *23*, 1305.
139. a) F.-A. Kang, J. C. Lanter, C. Cai, Z. Sui, W. V. Murray, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1347; b) C. Shi, C. C. Aldrich, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2286; c) Y. Luo, J. Wu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6810.
140. A. Sharma, D. Vachhani, E. Van der Eycken, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1854.
141. A. Tikad, S. Routier, M. Akssira, J.-M. Léger, C. Jarry, G. Guillaumet, *Synthesis* **2009**, 2379.
142. G. Boche, In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: New York, **1995**; *5*, 3277; b) L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3133; c) Y. Tamura, J. Minakawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1239.
143. E. Erdik, In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: New York, **1995**, *4*, 2764.

144. J. R. Belletini, E. R. Olson, M. Teng, M. J. Miller, In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: New York, **1995**, 3, 2189.
145. a) G. Boche, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: New York, **1995**; 4, 2240; b) W. Klotzer, J. Stadlwieser, J. Raneburger, *Org. Synth.* **1986**, 64, 96.
146. R. Gösl, A. Meuwsen, *Org. Synth.* **1963**, 43, 1.
147. Y. Tamura, J. Minamikawa, Y. Miki, S. Matsugashita, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 4133.
148. Y. Tamura, J. Minamikawa, M. Ikeda, *Synthesis* **1977**, 1.
149. D. R. Rayner, D. M. von Schrlitz, J. Day, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2721.
150. L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3133;
151. J. Mendiola, J. A. Rincon, C. Mateos, J. F. Soriano, O. de Frutos, J. K. Niemeier, E. M. Davis, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 263.
152. Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1239.
153. C. Legault, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7119.
154. a) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2978; b) Y. Tamura, Y. Miki, K. Nakamura, M. Ikeda, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 23.
155. R. J. Sundberg, J. E. Ellis, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 573.
156. J. Zhao, P. Li, C. Wu, H. Chen, W. Ai, R. Sun, H. Ren, R. C. Larock, F. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1922.
157. C. Wu, Q. Wang, J. Zhao, P. Li, F. Shi, *Synthesis* **2012**, 44, 3033.
158. J. Zhao, C. Wu, P. Li, W. Ai, H. Chen, C. Wang, R. C. Larock, F. Shi, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6837.
159. a) F. U. Schmitz, V. W. F. Tai, R. Rai, C. D. Roberts, A. D. M. Abadi, S. Baskaran, I. Slobodov, J. Maung, M. L. Neitzel, WO2009023179, **2009**, *Chem. Abstr.* **2009**, 150, 260191; b) Y. Feng, Y. T. Chen, H. Sessions, J. K. Mishra, S. Chowdhury, Y. Yin, P. Lograsso, J.-L. Luo, T. Bannister, T. Schroeter, WO2011050245, *Chem. Abstr.* **2011**, 154, 540472; c) M. Henrich, T. Weil, S. Mueller, V. Kauss, E. Erdmare, R. Zemribo, WO2009095253, **2009**, *Chem. Abstr.* **2009**, 151, 245654; d) M. Henrich, T. Weil, M. Hechenberger, S. Mueller, V. Kauss, R. Zemribo, E. Erdmane, G. Smits, WO2011015343, **2011**, *Chem. Abstr.* **2011**, 154, 234725; e) T.-S. Chung, X. Qiao and R. Liu, WO2006068626, **2006**, *Chem. Abstr.* **2006**, 145:104617.
160. J. D. Oslob, R. S. McDowell, R. Johnson, H. Yang, M. Evanchik, C. A. Zaharia, H. CAI, L. W. HU, WO2014008197, **2014**, *Chem. Abstr.* **2014**, 160, 190128.
161. C. Copin, N. Henry, F. Buron, S. Routier, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3079.
162. M. M. Hamed, D. A. Abou El Ella, A. B. Keeton, G. A. Piazza, M. Engel, R. W. Hartmann, A. H. Abadi, *Med. Chem. Comm.* **2013**, 4, 120.

Rabia BELAROUSSI

Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux tricycles [6-5-6] polyhétéroaromatiques à visées thérapeutiques potentielles

Résumé :

La découverte de nouveaux candidats susceptibles de lutter contre différentes pathologies, en l'occurrence le cancer et les maladies neurodégénératives, constitue l'un des principaux objectifs de notre groupe de recherche. Dans ce contexte, les travaux de cette thèse ont pour but principal, la conception de deux nouvelles classes d'hétérocycles de structure planes, jusqu'à ce jour, très rarement étudiées, à savoir les pyrido[2',1':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazines et les pyrido[2',1':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines.

Ce manuscrit est essentiellement dédié à un travail de méthodologie décrivant les différentes voies d'accès à ces originaux précurseurs tricycliques potentiellement modulables. La réactivité de ces synthons clés est ensuite étudiée vis-à-vis de réaction de substitutions nucléophiles aromatiques et de divers procédés de fonctionnalisation palladocatalysés (Suzuki-Miyaura, Buchwald-Hartwig, activation au PyBrOP-(hétéro)arylation) pour élaborer d'intéressantes chimiothèques construite autour de ces structures inédites ouvrant ainsi de nombreuses perspectives pharmacologiques.

Mots clés : Pyrido[2',1':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine, pyrido[2',1':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine, réactions pallado-catalysées, activation au PyBrOP, substitution nucléophile aromatique.

Synthesis and functionalization of new polyheteroatomic tricycles [6-5-6] with therapeutic potential

Summary :

The discovery of new candidates to fight against various diseases, namely cancer and neurodegenerative diseases, is one of the main goals of our research group. In this context, the main purpose of this thesis, is the design of two new classes of heterocyclic planar structure, to date, rarely studied, namely pyrido[2',1':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazines and pyrido[2',1':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines.

This manuscript is essentially dedicated to a methodology work describing the different routes of access to these originals and potentially modular tricyclic precursors. The reactivity of these key synthons is then studied towards aromatic nucleophilic substitutions reactions and various pallado-catalyzed methods of functionalization (Suzuki-Miyaura, Buchwald-Hartwig, activation PyBrOP-(hetero) arylation) to develop interesting libraries built around these unusual structures, thus opening numerous pharmacological perspectives.

Keywords: Pyrido[2',1':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine, Pyrido[2',1':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine, pallado-catalyzed reactions, PyBrOP activation, aromatic nucleophilic substitution.



Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA)
Université d'Orléans, UFR Sciences Rue de Chartres,
B.P.6759, 45067 Orléans Cedex 2-France

