

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR7200 - Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

THÈSE

présentée par

Emilie BLAISE

Soutenue le : **26 septembre 2014**

pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Strasbourg

Discipline / Spécialité : Chimie Organique / Chimie Biologique et Thérapeutique

**CONTRIBUTION A L'ETUDE CHIMIQUE ET PHARMACOCHEMIE DE
DERIVES MONO- BI- ET TRICYCLIQUES DE PYRIDAZINES**

THÈSE dirigée par :

M. Jean-Jacques BOURGUIGNON

Directeur de recherche émérite CNRS, Université de
Strasbourg

Mme Martine SCHMITT

Chargé de recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Mme Patricia MELNYK

Professeur, Université Lille 2

M. Patrick DALLEMAGNE

Professeur, Université de Caen Basse-Normandie

AUTRES MEMBRES DU JURY :

M. Nicolas BLANCHARD

Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

M. Mouad ALAMI

Directeur de recherche CNRS, Université Paris-Sud

*Notre quête finira au moment où nous reviendrons à
notre point d'origine et où nous le percevrons tel qu'il est.*

T. S. Eliot

Pour Jeanne

*La mémoire ne nous servirait à rien
si elle fût rigoureusement fidèle*

P. Valéry

Remerciements

Au terme de ce travail, il m'est indispensable de remercier l'ensemble des personnes qui ont rendu possible ou contribué à ce travail.

Je tiens à remercier tout d'abord les membres de mon jury : Madame Patricia Melnyk, Monsieur Patrick Dallemagne, Monsieur Nicolas Blanchard et Monsieur Mouad Alami pour avoir accepté de lire et juger mes travaux de thèse.

Je remercie le Professeur Marcel Hibert, directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, pour son accueil chaleureux au sein de son équipe et Unité Mixte de Recherche.

Je tiens à témoigner ma plus profonde reconnaissance à mes directeurs de thèse :

A Monsieur Jean-Jacques Bourguignon, pour son soutien et sa disponibilité, merci d'avoir été présent aussi bien dans les bons que les mauvais moments. Quelques lignes ne suffiraient pas à exprimer toute la gratitude que j'ai envers lui pour le savoir qu'il m'a transmis. Je n'oublierai pas non plus nos conversations passionnées sur les vastes sujets que sont la littérature, l'art et le cinéma.

A Madame Martine Schmitt, qui sans conteste a été indispensable à la réalisation de ces travaux, merci pour son implication et sa patience à toute épreuve. Les mots me manquent pour lui dire combien je lui suis reconnaissante de m'avoir encadrée, soutenue, conseillée. Je lui dois mon savoir-faire en chimie et ma passion pour ce métier.

Je souhaiterais également remercier Monsieur Frédéric Bihel pour sa disponibilité, ses précieux conseils et pour m'avoir appris le sens de la rigueur scientifique et analytique.

J'adresse un remerciement spécial à Madame Esther Kellenberger pour m'avoir permis d'assister à ses cours de chimoinformatique. Ses enseignements et conseils avisés m'ont permis de mieux visualiser et comprendre les interactions qui ont lieu entre un ligand et sa cible.

Je remercie par la même occasion, Monsieur Jean-Marie Contreras pour son aide et le temps passé à m'expliquer le fonctionnement de LigandScout.

Egalement, merci à Monsieur Thierry Langer et les membres de la société Inte:Ligand pour le travail de criblage in silico qu'ils ont réalisé dans le cadre du chapitre 3.

Je tiens également à remercier Jean-Marc Simon et son équipe chez Prestwick Chemical ainsi que les membres passés et présents du Service Commun d'Analyse de la faculté de pharmacie, en particulier Cyril Antheaume, Patrick Wehrung et Pascale Buisine. Leur aide dans l'élucidation de certaines structures m'a été précieuse.

Je remercie la société ProQinase, Monsieur Laurent Meijer et son équipe chez ManRos Therapeutics qui ont effectué les tests biologiques sur mes molécules.

Un grand merci à toutes les personnes que j'ai pu côtoyer au sein de mon laboratoire, UMRs, faculté de pharmacie, Preswick Chemical et Ciné-club et qui ont contribué à mon épanouissement personnel.

J'adresse un merci tout particulier à mes amis Marion, Elsa, Stéphanie, Nigel, Loïc, Antoine, Sacha, Saliou, Aurélie, Jérémy, Cédric, Hassan, Michail, François, Julien, Pierre, Corinne, Christine et Maud pour leur amitié, leur soutien et les bons moments que nous avons partagé.

Egalement, merci à mes stagiaires Camille, Vincent et Mathieu avec qui j'ai eu plaisir à partager mes connaissances.

Merci à Jacques Bricard pour sa collaboration sur le travail de méthodologie. Les expériences qu'il a réalisées sur la réaction de Buchwald-Hartwig m'ont été d'une grande aide.

Merci à Monsieur Laurent Désaubry et aux membres fidèles du Journal Club. Ce fût un réel plaisir de participer à ces échanges scientifiques.

Je remercie le Professeur Thierry Langer de la société Prestwick Chemical et l'Agence Nationale de la Recherche et de la Technologie pour avoir financé ce projet pendant 3 ans.

Mes pensées se tournent également vers mes parents et mon frère Philippe pour leur soutien, leurs encouragements et leur présence à chaque étape importante de ma vie.

Pour finir, je souhaiterais remercier affectueusement Dimitri pour les dix années passées à mes côtés à m'encourager et me pousser à donner le meilleur de moi-même. Merci pour sa patience et pour toute l'attention dont il a fait preuve envers moi.

Une pensée particulière pour Jo avec qui j'aurais aimé partager ce moment.

Résumé

La protéine kinase DYRK1A fait partie du groupe des CMGC kinases et est impliquée dans divers processus neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer.

Dans ce cadre, une étude topologique a été menée autour d'un hit imidazo[1,2-*b*]pyridazine identifié par un criblage biologique. Ce composé a servi à concevoir des inhibiteurs ATP-compétitifs de DYRK1A par l'utilisation de méthodes métallo-catalysées (Pd, Cu) pour introduire divers fragments fonctionnalisés.

Sur les soixante dérivés imidazo[1,2-*x*]azine synthétisés, sept composés ont montré une affinité nanomolaire pour DYRK1A (IC_{50} = 41-130 nM).

En parallèle de ce travail de pharmacochimie, le développement de nouvelles méthodologies de synthèse a visé à la polysubstitution régiosélective du cycle pyridazine.

En dernier lieu, nous avons donné les éléments et concepts permettant la construction de chimiothèques virtuelles dérivées de pyridazines et destinées à être criblées *in silico*.

Mots-clés : Protéine kinase DYRK1A, relations structure-activité, pyridazines, imidazo[1,2-*x*]azines, réactions métallo-catalysées, châssis moléculaires, chimiothèques virtuelles, criblage *in silico*

Abstract

DYRK1A protein kinase belongs to the CMGC group and is involved in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease.

In this context we examined an imidazo[1,2-*b*]pyridazine hit identified by biological screening, through detailed structure-activity relationship studies. This compound was used to synthesize DYRK1A ATP-competitive inhibitors by using metallo-catalyzed methodologies (Pd, Cu) in order to introduce various functionalized moieties.

Out of the 60 derivatives synthesized, 7 compounds showed nanomolar activities (IC_{50} = 41-130 nM).

Beside this work of medicinal chemistry, new synthetic methodologies has been developed to regioselectively access polysubstituted pyridazine derivatives.

Finally, we developed data and concepts to establish virtual pyridazine libraries for *in silico* screening.

Keywords : DYRK1A kinase, structure-activity relationship, pyridazines, imidazo[1,2-*x*]azines, metallo-catalyzed reactions, scaffolds, virtual chemical libraries, *in silico* screening

Remerciements	4
Résumé/Abstract	6
Avant-propos	15
CHAPITRE 1. Développement d'inhibiteurs de DYRK1A – Relations structure-activité	18
I. La protéine kinase DYRK1A : état de la littérature	19
1. Généralités sur les protéines kinases.....	19
1.1. Classification.....	19
1.2. Structure du domaine catalytique.....	20
1.3. Mode d'action	21
1.4. Les inhibiteurs de kinases.....	22
2. La protéine kinase DYRK1A	26
2.1. Classification.....	26
2.2. Mode d'action	27
2.3. Implication dans les maladies neurodégénératives.....	27
3. Les inhibiteurs de DYRK1A	29
3.1. Résumé des inhibiteurs décrits jusqu'en 2011	29
3.1.1. Inhibiteurs d'origine naturelle.....	29
3.1.2. Inhibiteurs synthétiques.....	31
3.2. Résumé des inhibiteurs décrits depuis 2011 jusqu'à présent.....	33
4. Les autres kinases de la famille des CMGC	35
4.1. La Cycline-Dépendante Kinase 5 (CDK5)	35
4.2. La Caséine Kinase 1 (CK1)	37
4.3. La Cdc2-Like Kinase 1 (CLK1)	38
4.4. La Glycogène Synthase Kinase 3 (GSK3).....	39
II. Stratégie pharmacochimique adoptée pour la conception de nouveaux inhibiteurs de DYRK1A	40
1. Origine du projet	40
1.1. Identification du hit de départ	40
1.2. Autres activités pharmacologiques des imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazines.....	41
2. Etude topologique autour du hit imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazine 1	42
3. Synthèse des dérivés d'imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazine.....	50
3.1. Synthèse des 6-aryles et 6-hétéroarylimidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazines.....	50

3.2. Synthèse d'homologues supérieurs des 6-arylimidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazines.....	52
3.3. Synthèse des analogues 6-pipérazine imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazines	52
3.4. Synthèse des dérivés d'imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazines substitués en position 2 et 8.	53
3.5. Synthèse des dérivés d'imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazines substitués en position 3.....	54
3.5.1. Introduction d'un aromatique en position 3.....	56
3.5.2. Introduction des homologues supérieurs en position 3	56
3.5.3. Introduction d'un groupement α -hydroxybenzyle en position 3	58
4. Synthèse des dérivés d'imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine	59
4.1. Synthèse des 5- et 6-arylimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridines.....	59
4.2. Synthèse des dérivés d'imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridines substitués en position 3	60
4.2.1. Introduction d'une chaîne propyle fonctionnalisée en position 3.....	60
4.2.2. Introduction d'un groupement α -hydroxybenzyle en position 3	62
4.2.3. Introduction d'une amine en position 3	63
5. Synthèse des autres isostères d'imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazines	70
5.1. Synthèse des dérivés isostères imidazo[1,2- <i>a</i>]pyrimidine et dérivé isostère imidazo[1,2- <i>a</i>]pyrazine.....	70
5.2. Synthèse des dérivés benzimidazole et quinoline	72
6. Synthèse des dérivés de dihydroazino[1,2- <i>b</i>]pyridazine	74
6.1. Approche classique.....	74
6.2. Approche métallo-catalysée.....	75
III. Propriétés physico-chimiques des imidazo[1,2-<i>x</i>]azines	75
1. Détermination de la solubilité dans l'eau	75
2. Etude des propriétés pharmacodynamiques des châssis (dihydro)imidazo[1,2- <i>x</i>]azine.....	78
2.1. LogP	78
2.2. LogD	78
3. Etude de la basicité des châssis (dihydro)imidazo[1,2- <i>x</i>]azines	80
IV. Inhibiteurs de DYRK1A dérivés des imidazopyridazines, isostères et analogues structuraux : analyse RSA.....	82
1. Evaluation <i>in vitro</i> des châssis isostères d'imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazine	83
2. Evaluation <i>in vitro</i> des dérivés d'imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazine	84
2.1. Influence de la nature de la décoration en position 6	84
2.1.1. Série imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazine.....	85

2.1.2. Série imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine	87
2.2. Remplacement de l'aromatique en position 6 par une pipérazine diversement <i>N</i> -substituée	88
2.3. Homologie	89
2.4. Influence de la présence d'un substituant en position 2 ou 8.....	89
2.5. Influence de la présence d'un substituant en position 3	90
2.5.1. Introduction d'un aromatique et homologues supérieurs	90
2.5.2. Introduction d'un groupement benzoyle et sa forme réduite α -hydroxybenzyle avec variation de la nature du substituant en position 6.....	93
2.5.3. Influence de la présence d'un groupement α -hydroxybenzyle en position 3 des châssis imidazo[1,2- <i>x</i>]azine.....	94
2.5.4. Influence de la présence d'un substituant en position 3 du châssis imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine	95
4. Profil de sélectivité	96
5. Conclusion de l'analyse RSA	96
V. Conclusion.....	98
CHAPITRE 2. Nouvelles méthodes de synthèse	99
métallo-catalysées des 3- et 4-aminopyridazines.....	99
I. Les 3-aminopyridazines	101
1. Généralités sur les 3-aminopyridazines	101
2. Méthodes conventionnelles de préparation des 3-amino-6-arylpyridazines.....	101
3. Méthodes d'aminations pallado-catalysées : réaction de Buchwald-Hartwig	103
3.1. Etat de l'art	103
3.2. Travaux personnels.....	104
3.2.1. Optimisation d'une réaction modèle	104
3.2.2. Extension de la réaction à d'autres amines	109
4. Méthodes d'aminations catalysées par le cuivre : réaction d'Ullmann.....	110
4.1. Généralités sur le cuivre	110
4.2. Travaux personnels.....	113
4.2.1. Etude d'une réaction modèle.....	113
4.2.2. Extension de la réaction aux α -aminoalcools.....	115
5. <i>N</i> -Hétéroarylation d' α -aminoesters : réaction de Buchwald-Hartwig.....	117

6. Publication.....	118
II. Les 4-aminopyridazines	137
1. Généralités sur les 4-aminopyridazines	137
2. Méthodes de préparation des 4-aminopyridazines.....	137
2.1. Etat de la littérature	137
2.2. Travaux personnels.....	141
3. Publication.....	143
III. Conclusion	143
CHAPITRE 3. Construction et premier criblage	169
<i>in silico</i> d'une chimiothèque virtuelle de	169
dérivés pyridaziniques	169
I. Définitions et concepts de base en analyse structurale	172
1. Outils pour l'analyse structurale	173
2. Analyse centrée autour d'un châssis moléculaire existant.....	174
2.1. Définition du châssis moléculaire.....	174
2.2. Définition de la décoration.....	175
3. Principes généraux et stratégies autour des châssis moléculaires.....	176
3.1. Quelques exemples d'illustration du rôle du châssis moléculaire.....	176
3.2. Modes de construction des systèmes bi- et tricycliques par fusion des monocycles.....	179
4. Importance des décorations dans le drug design	180
4.1. Substitution aromatique	180
4.2. Introduction d'amines	182
II. Projet personnel : construction des chimiothèques virtuelles dérivées de pyridazines	184
1. Chimiothèque des 4-aminopyridazines.....	184
2. Chimiothèque des dérivés tricycliques de pyridazines	186
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	190
ANNEXE 1	192
PARTIE EXPERIMENTALE	194
REFERENCES	264

Liste des Abréviations

Ac	Acétyle
Ac ₂ O	Anhydride acétique
AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
ADME	Absorption Distribution Métabolisme Elimination
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADORA ₁	Récepteur de l'Adénosine A ₁
Alk	Alkyle
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
Anh.	Anhydre
Ar	Aryle
Asp	Acide aspartique
ATP	Adénosine triphosphate
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
BINAP	2,2'-Bis-1,1'-binaphthyle
BippyPhos	5-(Di- <i>tert</i> -butylphosphino)-1',3',5'-triphenyl-1' <i>H</i> -[1,4']bipyrazole
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyl dicarbonate
BrettPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)-3,6-diméthoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphényl
<i>n</i> -BuOH	Butanol
Bz	Benzoyle
°C	Degré(s) Celsius
cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CDK2	Cycline-dépendante kinase 2
cf.	Confère
Chk1	Protéine kinase checkpoint
CM	Châssis moléculaire
conc.	Concentré
Cy	Cyclohexyle
δ	Déplacement chimique exprimé en ppm
Δ	Chauffage
d	Doublet
DCE	Dichloroéthane

DCM	Dichlorométhane
dd	Doublet dédoublé
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMAP	4-(Diméthylamino)-pyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
éq.	Equivalent
ESI	Electrospray
Et	Ethyle
EtOH	Ethanol
Et ₂ O	Ether diéthylique
Et ₃ SiH	Triéthylsilane
g	Gramme(s)
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GHB	Acide γ -hydroxybutyrique
Gln	Glutamine
Glu	Acide glutamique
Gly	Glycine
h	Heure(s)
H ₂	Hydrogène
Hét	Hétérocycle
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrum
5-HT _{2A}	Récepteur couple aux protéines G 5-hydroxytryptamine 2A
5-HT _{2C}	Récepteur couple aux protéines G 5-hydroxytryptamine 2C
Hz	Hertz
IC ₅₀	Concentration d'antagoniste nécessaire pour inhiber 50% de la réponse induite par l'agoniste endogène
Ile	Isoleucine
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
<i>i</i> -PrOH	<i>iso</i> -Propanol
IR1	Récepteur imidazoline 1
<i>J</i>	Constante de couplage
JohnPhos	(2-Biphényl)di- <i>tert</i> -butylphosphine
L	Ligand
LC/MS	HPLC couplée à un spectromètre de masse
Leu	Leucine
Liaison H	Liaison hydrogène
m	Multiplet

Me	Méthyle
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
mg	Milligramme(s)
min.	Minute(s)
mL	Millilitre(s)
μL	Microlitre(s)
mmol	Millimole(s)
MOM	Méthoxyméthyle éther
MorDalPhos	Di-(1-adamantyl)-2-morpholinophénylphosphine
μW	Microondes
n°	Numéro
N ₂ H ₄ .H ₂ SO ₄	Sulfate d'hydrazine
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
nd	Non déterminé
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
nM	Nanomolaire(s)
nm	Nanomètre(s)
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
OAc	Acétate
OEt	Ethoxy
OMe	Méthoxy
PA	Pression atmosphérique
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium
PDE-4	Phosphodiesterase 4
Pd(OAc) ₂	Acétate de palladium
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(triphénylphosphine)palladium
Pf	Point de fusion
Ph	Phényle
Phe	Phénylalanine
pH	Potentiel hydrogène
PMB	<i>para</i> -Méthoxybenzyle
ppm	Partie par million
psi	Pounds per square inch
QPhos	1,2,3,4,5-Pentaphényl-1'-(di- <i>tert</i> -butylphosphino)ferrocène
quant.	Quantitatif
rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RSA	Relation structure-activité
Ser	Sérine

SERT	Transporteur sérotonine
Sn	Etain
S_N2	Substitution nucléophile d'ordre 2
S_NAr	Substitution nucléophile aromatique
SNC	Système Nerveux Central
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
t	Triplet
T°	Température
t.a.	Température ambiante
^t Bu	<i>tert</i> -Butyle
TEA	Triéthylamine
Tf	Triflate (trifluorométhyle)
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
Thr	Thréonine
TMSCI	Chlorure de triméthylsilane
TOF	Analyseur à temps de vol
Ts	Tosyle (<i>para</i> -toluènesulfonyle)
Tyr	Tyrosine
UV	Ultraviolet
Vis	Visible
vs	Versus
Xantphos	4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle

Avant-propos

Pour les pharmacochimistes, les hétérocycles azotés ont été et demeurent toujours la première source de développement d'outils thérapeutiques. Ces hétérocycles peuvent être classés en trois grandes familles en fonction de la taille du cycle : les azoles (5 maillons), les azines (6 maillons) et les azépinés (7 maillons). Parmi les cycles à 6 maillons, il existe une dizaine de familles chimiques différentes selon le nombre et les positions relatives des atomes d'azote inclus dans le cycle. La pyridine constitue le prototype de ces azines. Cependant, les diazines (pyrimidine, pyridazine et pyrazine) ont aussi fait l'objet de nombreux travaux décrits dans la littérature, tant sur le plan des méthodologies de synthèse que sur le plan des activités biologiques.

Historiquement, le laboratoire sous la direction du Professeur Camille G. Wermuth s'est longtemps investi dans la chimie et la pharmacochimie des pyridazines. Cet intérêt s'est perpétué au sein de la société Prestwick Chemical, qu'il a fondé en 1999. Ce point commun pour les pyridazines a été la raison principale de notre collaboration avec les chercheurs de la société Prestwick Chemical.

En parallèle, au sein de l'UMR 7200, notre intérêt pour les pyridazines s'est élargi à l'ensemble des azines, azoles et azépinés. De manière plus spécifique, le laboratoire s'intéresse aux méthodes métallo-catalysées (réaction de Suzuki-Miyaura, couplage de Sonogashira, réaction de Buchwald-Hartwig, et réaction d'Ullmann-Goldberg) pour l'introduction de substituants variés à travers la formation de liaisons C-C et C-N. L'utilisation de ces méthodologies a notamment permis de révolutionner les outils disponibles pour les pharmacochimistes dans les étapes du « drug design », en particulier la phase d'optimisation structurale.

C'est dans cette optique que le laboratoire a développé ces dernières années une stratégie d'étude qui distingue clairement les rôles respectifs joués par le châssis moléculaire (système mono ou polycyclique) et les décorations (substituants répartis autour du châssis).

La démarche du pharmacochimiste s'appuie sur la connaissance d'une molécule (ligand endogène, hit issu d'un criblage, molécule décrite dans une publication ou un brevet) qui va

servir de point de départ à un projet visant une optimisation structurale (gain d'affinité, de sélectivité, de solubilité dans l'eau, brevetabilité, etc...). Nous avons utilisé dans un premier temps cette approche qui se veut rationnelle et efficace. Cependant nous étions également curieux des nouvelles méthodes qui voient le jour actuellement grâce à l'apport de la chimoinformatique. Nous nous sommes alors intéressés à une approche plus virtuelle qui consiste en la construction de chimiothèques virtuelles basée sur la double compétence de l'équipe : faisabilité chimique (connaissance de méthodologies appropriées) et pertinence structurale (échantillonnage de la diversité structurale, choix des châssis moléculaires, etc...). Dans un deuxième temps, quelques motifs structuraux d'une des chimiothèques virtuelles ont été sélectionnés et criblés *in silico* sur un ensemble de protéines cibles dont la structure 3D est disponible. Cette partie des travaux a été menée en étroite collaboration avec le Professeur Thierry Langer et les chercheurs de la société Inte:Ligand à Vienne (Autriche).

Objectifs spécifiques de mes travaux de recherche

Mes travaux de recherche s'inscrivent dans un cadre pharmacochimique (chapitre 1 - développement d'inhibiteurs de DYRK1A) et méthodologique (chapitre 2 - synthèse de 3- et 4-aminopyridazines). Le chapitre 3 est clairement distinct des deux précédents. Il introduit la phase préliminaire d'un projet qui se veut ambitieux et qui consiste en la construction de chimiothèques virtuelles, suivi de leur criblage *in silico* et de la validation structurale des hits identifiés au cours du criblage. Il est illustré par quelques exemples qui décrivent les stratégies et concepts spécifiques supportant ce type d'approche.

1- Chapitre 1 :

Au cours de l'année qui a précédé le démarrage de mes travaux de thèse, un criblage d'une centaine de molécules issues de la chimiothèque de notre laboratoire avait été réalisé pour l'identification de potentiels inhibiteurs de protéines kinases. En effet, le Dr. Laurent Meijer a construit chez ManRos Therapeutics une plateforme de criblage sur un certain nombre de protéines kinases d'intérêt dans les domaines des maladies neurodégénératives et du cancer. Un hit avait été identifié comme inhibiteur de la protéine kinase DYRK1A avec une IC_{50} de 2.3 μ M. Compte-tenu du faible poids moléculaire et des grandes possibilités de

substitutions, ce composé a été retenu comme élément de base pour une optimisation structurale.

2- Chapitre 2 :

Bien que largement décrites dans la littérature, les 3-aminopyridazines font encore l'objet de nombreux travaux. Dans ce chapitre, nous décrivons le développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse, permettant l'introduction d'amines aliphatiques en position 3 du cycle pyridazine (réaction de Buchwald-Hartwig et réaction d'Ullmann).

Une deuxième méthodologie permettant d'accéder à diverses 4-aminopyridazines mono (3 ou 6) ou disubstituées (3,5, 3,6 ou 5,6) fait l'objet de la seconde partie du chapitre. Les résultats obtenus pour ce travail sont rapportés dans une publication qui repose sur l'existence d'une substitution régiosélective inattendue. Cette dernière présente un grand intérêt lorsqu'on utilise un système aussi électrophile qu'une trichloropyridazine comme point de départ de la synthèse. Ces dérivés de 4-aminopyridazines peu ou non-décrits dans la littérature peuvent mener à des châssis bicycliques ou tricycliques originaux (chapitre 3) en fonction de la position et de la nature des substituants du cycle pyridazine.

3- Chapitre 3 :

Nous avons choisi d'apporter une spécificité structurale à la chimiothèque virtuelle, à savoir l'inclusion systématique du cycle pyridazine dans la structure des composés. Plus précisément, la pyridazine constitue le point de départ de la construction des châssis bicycliques et tricycliques qui incluent des azoles, des azines et des azépines. Les constructions ont été précisées pour quelques châssis tricycliques dérivés de pyridazines. Quelques résultats préliminaires concernant le criblage *in silico* seront brièvement donnés dans ce chapitre.

CHAPITRE 1. Développement d'inhibiteurs de DYRK1A – Relations structure-activité

I. La protéine kinase DYRK1A : état de la littérature

1. Généralités sur les protéines kinases

L'intérêt des chercheurs pour les protéines kinases n'a cessé de grandir depuis les années 50. Jugées « non-druggable » pendant longtemps, les protéines kinases constituent aujourd'hui le second groupe de cibles thérapeutiques le plus important après les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG).¹

1.1. Classification

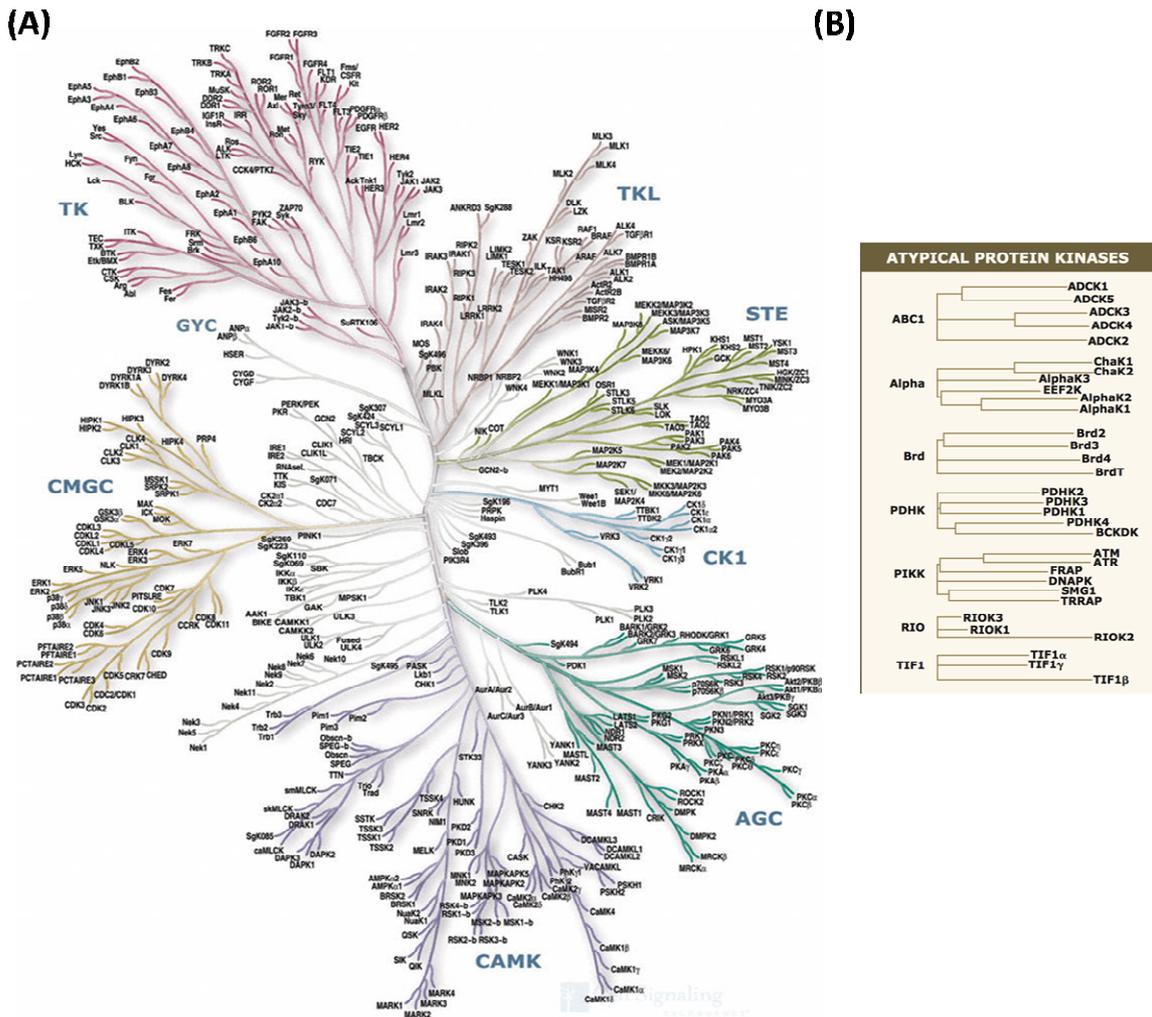
En 2002, le groupe de Gerard Manning répertorie les protéines kinases du génome humain, identifiant 478 protéines kinases eucaryotes (ePKs) et 40 protéines kinases atypiques (aPKs).² Basé sur la classification de Hanks et Hunter³, les 518 protéines kinases sont divisées en 9 groupes phylogénétiques en fonction de la similarité de séquence de leur domaine catalytique. Ces groupes sont hiérarchisés en 134 familles et 196 sous-familles. Les ePKs et aPKs sont représentées sous la forme de dendrogrammes, dont l'ensemble constitue le kinome humain (figure 1).⁴

¹a) Cohen, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 309-315; b) Overington, J. P.; Al-Lazinkani, B.; Hopkins, A. L. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 993-996

²Manning, G.; Whyte D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science* **2002**, *298*, 1912-1934

³Hanks, S. K.; Hunter, T. *FASEB J.* **1995**, *9*, 576-596

⁴www.kinase.com



1.2. Structure du domaine catalytique

D'un point de vue structural, les protéines kinases partagent un domaine catalytique hautement conservé qui comprend un cœur kinase et un site catalytique (figure 2).

Le cœur kinase^{5,6} est composé :

- 1- d'un petit lobe N-terminal organisé en feuillets β .
- 2- d'un grand lobe C-terminal principalement constitué d'hélices α .
- 3- d'une région charnière (hinge) qui relie les deux lobes et où vient se fixer la partie adénine de l'ATP.
- 4- d'un ion magnésium localisé dans une poche entre les deux lobes.

⁵Chico, L. K.; Van Eldik, L. J.; Watterson, D. M. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2009**, *8*, 892-909

⁶Kim, C.; Xuong, N.U; Taylor, S. S. *Science* **2005**, *307*, 690-696

dans la communication intracellulaire (métabolisme, transcription, progression du cycle cellulaire, différenciation et apoptose).⁹

Une phosphorylation anormale causée par une dérégulation ou des mutations joue un rôle déterminant dans les pathologies humaines et, en particulier le cancer¹⁰. C'est pourquoi les protéines kinases présentent un fort potentiel thérapeutique, bien que peu d'entre elles aient été étudiées jusqu'en 2010.¹¹ Les industries pharmaceutiques les placent actuellement au premier rang des cibles thérapeutiques lorsqu'elles effectuent des criblages à haut débit.¹² En effet, les protéines kinases constituent des cibles de choix pour le traitement mais aussi la compréhension des mécanismes mis en jeu dans des pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, les inflammations, les polykystoses rénales ou, plus récemment, les maladies neurodégénératives.¹³

1.4. Les inhibiteurs de kinases

Par le passé, de nombreuses tentatives ont visé au développement de petites molécules capables de mimer l'ATP. Nommés inhibiteurs ATP-compétitifs, ces composés se fixent dans la poche à ATP (figure 3) pour bloquer l'activité de la kinase.

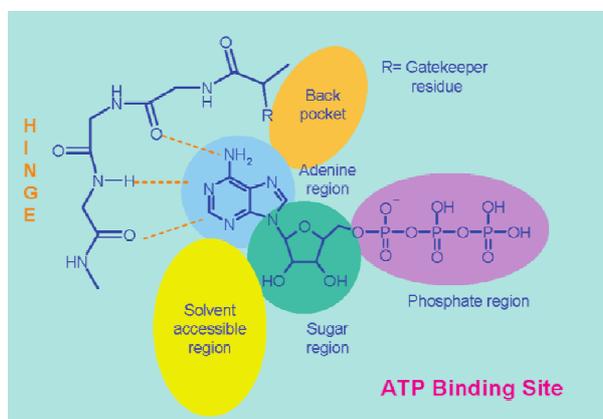


Figure 3. Site catalytique de liaison de l'ATP⁸

Plusieurs générations de composés ont ainsi vu le jour, classés selon trois types⁸ :

⁹Manning, G.; Plowman, G. D.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *TRENDS Biochem. Sci.* **2002**, *27*, 514-520

¹⁰a) Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Mett, H.; Meyer, T.; Müller, M.; Druker, B. J.; Lydon, N. B. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 100-104; b) Morin, M. J. *Oncogene*, **2000**, *19*, 6574-6583; c) Senderowicz, A. M. *Oncogene* **2000**, *19*, 6600-6606; d) Santarius, T.; Shipley, J.; Bewer, D.; Stratton, M. R.; Cooper, C. S. *Nat. Rev. Cancer* **2010**, *10*, 59-64

¹¹Fedorov, O.; Müller, S.; Knapp, S. *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 166-169

¹²Weinmann, H.; Metternich, R. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 455-459

¹³a) Pandya, N.; Santani, D.; Jain, S. *Cardiovascular Drug Rev.* **2005**, *23*, 247-254; Karin, M. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2005**, *2*, 386-390; c) Park, J.; Song, W.J.; Chung, K. C. *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, *66*, 3235-3240

1- Type I : Il regroupe les inhibiteurs de 1^{ère} génération qui viennent se positionner à la place de l'ATP dans le site catalytique en conformation « DFG-in » (active). Ces composés miment les interactions de la partie adénine de l'ATP avec le « hinge » en formant une à trois liaisons H (un accepteur et deux donneurs) ainsi qu'une interaction hydrophobe (figure 4).

Cependant, ces inhibiteurs présentent la caractéristique d'être peu sélectifs vis-à-vis des protéines kinases d'une même famille. En effet, le haut pourcentage de similarité de séquence de leur site de liaison de l'ATP conduit bien souvent à des effets secondaires ainsi qu'à de la toxicité.¹⁴

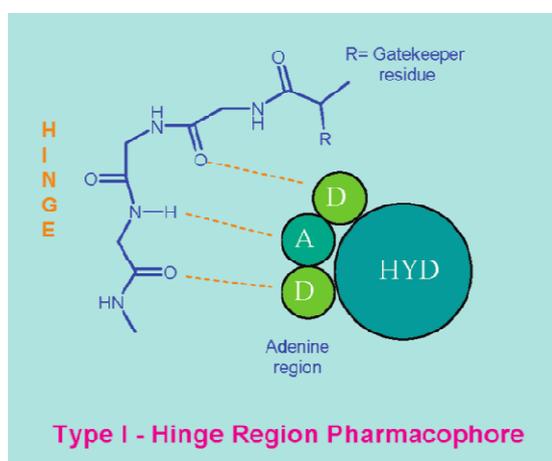


Figure 4. Pharmacophore des inhibiteurs de type I⁸

2- Type II : A l'inverse des inhibiteurs de type I, les inhibiteurs de type II se lient à la protéine kinase sous sa forme « DFG-out » (inactive). Ces composés de seconde génération sont qualifiés d'inhibiteurs allostériques puisque la conformation « out » de la protéine kinase permet l'ouverture d'une large cavité de nature hydrophobe où viennent se placer les ligands. Ce mode de liaison présente l'avantage d'améliorer le profil de sélectivité pour les protéines kinases d'une même famille.¹⁵ Enfin, de même que pour le type I, le pharmacophore interagit avec le site allostérique par des liaisons H et des interactions hydrophobes (figure 5).

¹⁴a) Knight, Z. A.; Shokat, K. M. *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 621-637; b) Liang G.; Liu, Z; Wu, J.; Cai, Y.; Li, X. *Trends Pharmacol. Sci.* **2012**, *33*, 531-541

¹⁵Liu, Y.; Gray, N. S. *Nat. Chem. Biol. Perspective* **2006**, *2*, 358-364

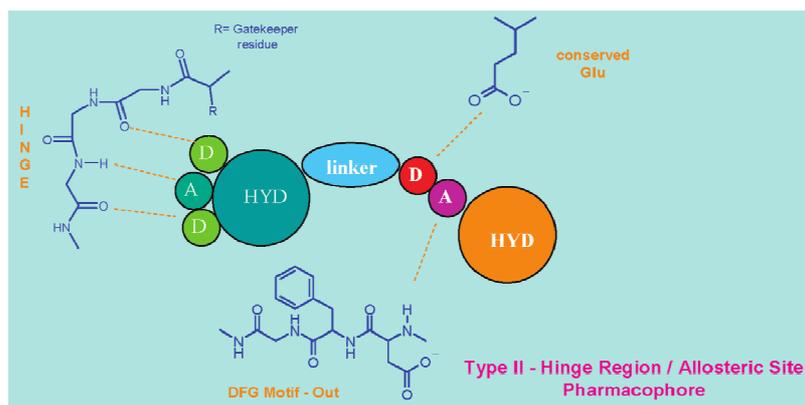


Figure 5. Pharmacophore des inhibiteurs de type II⁸

3. Type I^{1/2} : Ce type d'inhibiteurs est un hybride des types I et II. Les composés créent des interactions (liaisons H) avec le « hinge » dans la poche à ATP ainsi que des interactions spécifiques avec la cavité arrière hydrophobe (figure 3, back pocket en orange). Pour que ce mode de liaison ait lieu, la nature du « gatekeeper » (premier résidu du « hinge ») est essentielle. Plus sa chaîne latérale est petite, meilleur est le passage vers la cavité arrière. Ces inhibiteurs ont donc la propriété de se lier au site catalytique en conformation active tout en établissant des interactions avec les résidus impliqués dans le type II (figure 6). La nature du « gatekeeper » étant spécifique de chaque protéine kinase, les composés permettant ce type de liaisons offrent la meilleure sélectivité.⁸

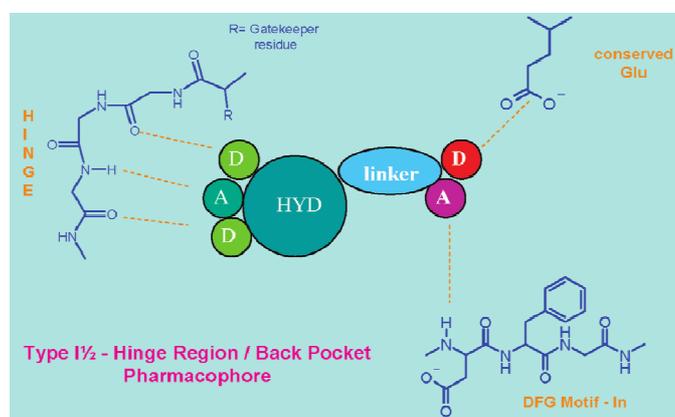


Figure 6. Pharmacophore des inhibiteurs de type I^{1/2}⁸

Hors inhibiteurs ATP-compétitifs, on peut également distinguer deux autres types d'inhibiteurs de protéines kinases :

4. Type III : Ces inhibiteurs sont non ATP-compétitifs, c'est-à-dire qu'ils permettent à l'ATP de se fixer tout en empêchant le substrat de se lier.¹⁶

¹⁶Backes, A. C.; Zech, B.; Felber, B.; Klebl, B.; Müller, G. *Expert Opin. Drug Discov.* **2008**, *3*, 1427-1449

5. Les inhibiteurs irréversibles : Ce sont des composés qui se lient de manière covalente à un des résidus du site actif conduisant à une inactivité totale de la protéine kinase.

Le tableau suivant (tableau 1) donne un exemple d'inhibiteur pour chaque type décrit ci-dessus.

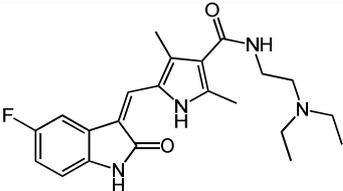
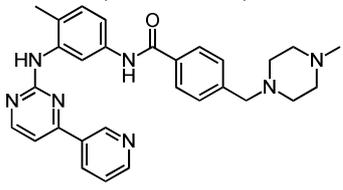
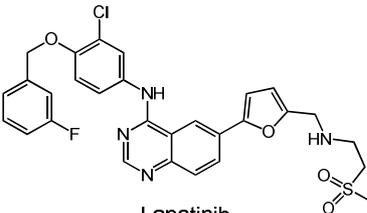
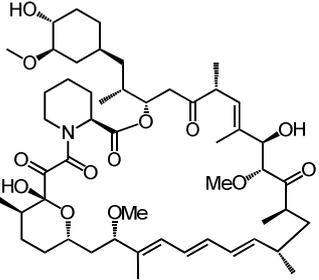
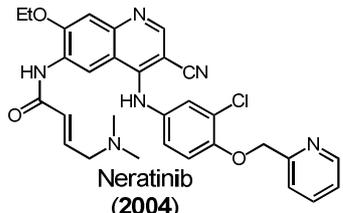
Structure de l'inhibiteur	Type d'inhibiteur	Kinase(s) ciblée(s)	Indication
 <p>Sunitinib (Pfizer - 2006)</p>	I	PDGFR, VEGFR, c-KIT, IRK, FLT3, JAK1, MSPI	Cancer gastro-intestinal
 <p>Imatinib (Novartis - 2001)</p>	II	Abl	Leucémie myéloïde chronique
 <p>Lapatinib (GlaxoSmithKline - 2006)</p>	I ^{1/2}	EGFR	Cancer du poumon
 <p>Rapamycine (Wyeth - 1999)</p>	III	mTOR	Carcinome des cellules rénales
 <p>Neratinib (2004)</p>	irréversible	HER2, EGFR	Cancer du sein

Tableau 1. Inhibiteurs de kinases¹⁷⁻²¹

¹⁷a) Sun, L.; Liang, C.; Shirazian, S.; Zhou, Y.; Miller, T.; Cui, J.; Fakuda, J. Y.; Chu, J.Y.; Nematalla, A.; Wang, Y.; Chen, H.; Sistla, A.; Luu, T. C.; Tang, F.; Wei, J.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1116-1119; b) Gajiwala, K. S.;

2. La protéine kinase DYRK1A

2.1. Classification

La protéine kinase DYRK1A pour Dual-Specificity Tyrosine-Phosphorylation-Regulated Kinase 1A s'inscrit au sein du groupe phylogénétique des CMGC qui comprend également les CDKs (Cyclin-Depend Kinases), les MAPKs (Mitogen-Activated Protéines Kinases), les GSK3s (Glycogen Synthase Kinases) et les CLKs (CDK-Like Kinases).²²

Elle appartient à la famille DYRK qui contient trois sous-familles : les HIPKs (Homeodomain Interacting Protéines Kinases), les PRP4s (Pre-mRNA Processing factor 4) et les DYRK qui comptent cinq membres : 1A, 1B, 2, 3 et 4 (figure 7).²³

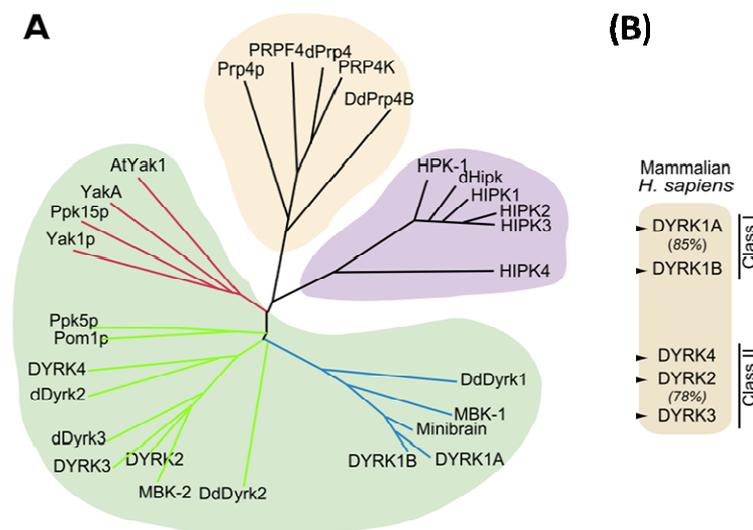


Figure 7. (A) Famille DYRK; (B) sous-famille DYRK

Wu, J. C.; Christensen, J.; Deshmukh, G. D.; Diehl, W.; DiNitto, J. P.; English, J. M.; Greig, M. J.; He, Y.A.; Jacques, S. L.; Lunney, E. A.; McTigue, M.; Molina, D.; Quenzer, T.; Wells, P. A.; Yu, X.; Zhang, Y.; Zou, A.; Emmet, M. R.; Marshall, A. G.; Zhang, H.M.; Demetri, G. D. *PNAS* **2009**, *106*, 1542-1547

¹⁸Schindler, T.; Bornmann, W.; Pellicena, P.; Miller, W. T.; Clarkson, B.; Kuriyan, J. *Science* **2000**, *289*, 1938-1942

¹⁹Lackey, K. E. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 435-460

²⁰a) Vézina, C.; Kudelski, A.; Sehgal, S. N. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721-726; b) Kahan, B. D.; Podbielski, J.; Napoli, K. L.; Katz, S. M.; Meier-Kriesche, H.U.; VanBuren, C. T. *Transplantation* **1998**, *66*, 1040; c) Maddess, M. L.; Tackett, M. N.; Watanabe, H.; Brennan, P. E.; Spilling, C. D.; Scott, J. S.; Osborn, D. P.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 591-597

²¹a) Chow, LW.C.; Xu, B.; Gupta, S.; Freyman, A.; Zhao, Y.; Abbas, R.; Vo Van, M. N.; Bondarenko, I. *British J. Cancer* **2013**, *108*, 1985-1993; b) Burnstein, H. J.; Sun, Y.; Dirix, L. Y.; Jiang, Z.; Paridaens, R.; Tan, A. R.; Awada, A.; Ranade, A.; Jiao, S.; Schwartz, G.; Abbas, L.; Powell, C.; Turnbull, K.; Vermette, J.; Zacharchuk, C.; Badwe, R. J. *Clin. Oncol.* **2010**, *28*, 1301-1307

²²Becker, W.; Sippl, W. *FEBS J.* **2011**, *278*, 246-256

²³Aranda, S.; Laguna, A.; de la Luna, S. *FASEB* **2011**, *25*, 449-462

2.2. Mode d'action

Comme son nom l'indique, DYRK1A possède une double spécificité, c'est-à-dire qu'elle est capable de phosphoryler aussi bien les résidus tyrosine que sérine et thréonine.

Elle s'active par l'autophosphorylation du résidu tyrosine 321 de sa boucle d'activation^{22,24}, entraînant un changement conformationnel qui permet la fixation de l'ATP. Une fois lié, la séquence consensus du substrat (enchaînement d'acides aminés conservé pour tous les substrats de DYRK1A) peut être reconnue ce qui conduit à la phosphorylation des résidus sérine et thréonine de ladite séquence.

2.3. Implication dans les maladies neurodégénératives

Situé sur la région critique du syndrome de Down qui comprend une vingtaine de gènes sur le chromosome 21, le gène *dyrk1A* joue un rôle important dans le développement neuronal.²² Bien qu'il soit exprimé de manière ubiquitaire, de nombreux arguments suggèrent que sa localisation contribuerait de manière essentielle à l'apparition du Syndrome de Down. Ce phénotype trisomique est notamment caractérisé par un développement anormal du cerveau (retard mental).²⁵ De plus, la surexpression de *dyrk1A* chez les patients atteints de trisomie 21 serait un facteur de risque contribuant au développement de plaques β -amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires. Ces caractéristiques histologiques sont responsables d'un Alzheimer précoce chez ces patients.²⁶ En effet, de récents travaux ont mis en évidence l'implication de DYRK1A dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie de Pick ou la maladie d'Alzheimer.²⁷ De fait, DYRK1A a été identifié comme kinase principale dans la phosphorylation de la protéine Tau, dont l'hyperphosphorylation serait responsable de l'apparition des dégénérescences

²⁴Himpel, S.; Panzer, P.; Eirnbter, K.; Czajkowska, H.; Sayed, M.; Packman, L. C.; Blundell, T.; Kentrup, H.; Grötzinger, J.; Joost, H.G.; Becker, W. *Biochem. J.* **2001**, *359*, 497-505

²⁵Tejedor, F. J.; Hämmerle, B. *FEBS J.* **2011**, *278*, 223-235

²⁶Kimura, R.; Kamino, K.; Yamamoto, M.; Nuripa, A.; Kida, T.; Kazui, H.; Hashimoto, R.; Tanaka, T.; Kudo, T.; Yamagata, H.; Tabara, Y.; Miki, T.; Akatsu, H.; Kosaka, K.; Funakoshi, H.; Nishitomi, K.; Sakagushi, G.; Kato, A.; Hattori, H.; Uema, T.; Takeda, M. *Hum. Mol. Gene.* **2007**, *16*, 15-23

²⁷a) Wegiel, J.; Gong, C.X.; Hwang, Y.W. *FEBS J.* **2011**, *278*, 236-245; b) Ferrer, I.; Barrachina, M.; Puig, B.; Martinez de Lagrán, M.; Marti, E.; Avila, J.; Diessen, M. *Neurobiol. Dis.* **2005**, *20*, 392-400; c) Leblond, B.; Casagrande, A.S.; Desire, L.; Foucourt, A.; Besson, T. WO 2013026806 A1, **2013**

neurofibrillaires.²⁸ Une dérégulation de DYRK1A serait également directement corrélée à une hyperphosphorylation des protéines préséniline et APP conduisant à la formation des plaques β -amyloïdes. Les différents mécanismes possibles de l'implication de DYRK1A dans la maladie d'Alzheimer sont présentés dans la figure 8.

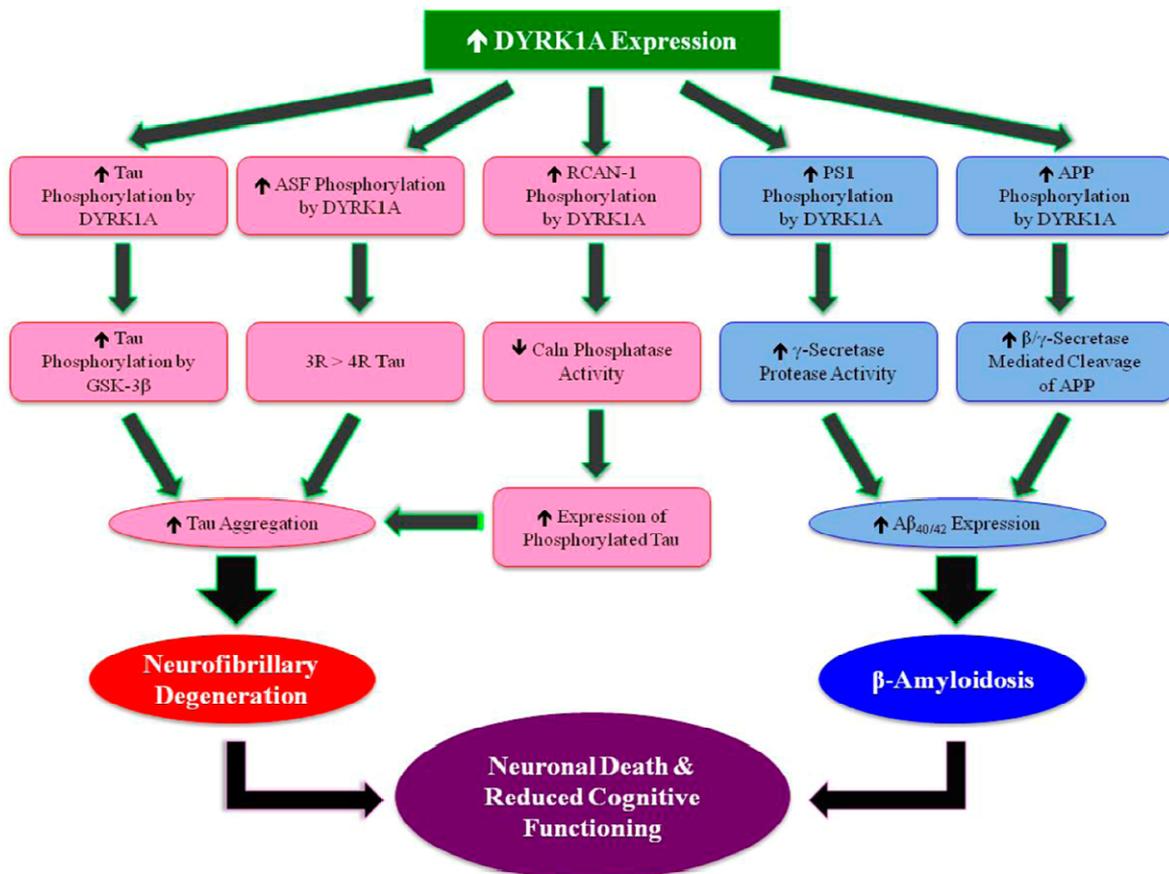


Figure 8. Différents mécanismes possibles par lesquels DYRK1A contribue à la maladie d'Alzheimer²⁸

²⁸a) Smith, B.; Medda, F.; Gokhale, V.; Dunckley, T.; Hulme, C. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 857-572; b) Johnson, G. V; Stoothoff, W. H. *J. Cell Sci.* **2004**, *117*, 5721-5729

3. Les inhibiteurs de DYRK1A

Au début de ce travail de thèse, nous avons constaté que de nombreux groupes académiques et pharmaceutiques ont développé des inhibiteurs de DYRK1A, tous ATP-compétitifs.¹⁵ Ces inhibiteurs relativement puissants (de l'ordre du nM) sont plus ou moins sélectifs de DYRK1A par rapport aux autres kinases de la superfamille des CMGC kinases (CDKs, MAPKs, GSK3s et CLKs). Depuis 2011, les efforts de recherche ont continué, permettant la découverte de nouveaux inhibiteurs plus puissants et ayant notamment pour but d'être sélectif vis-à-vis de DYRK1B qui présente 85% d'homologie de séquence avec DYRK1A.

3.1. Résumé des inhibiteurs décrits jusqu'en 2011

3.1.1. Inhibiteurs d'origine naturelle

L'harmine est un des premiers inhibiteurs connus et parmi les plus puissants de DYRK1A avec une IC₅₀ comprise entre 33 et 80 nM (figure 9 et tableau 2, entrée 1).²⁹ Alcaloïde β -carboline extrait de la plante *Peganum Harmala*, l'harmine est également connue comme inhibiteur réversible de la monoamine oxydase A (antiparkinsonien),³⁰ et antagoniste sérotoninergique (antidépresseur, hallucinogène). C'est cette dernière propriété qui limite son utilisation *in vivo*.

L'épigallocatechine gallate (EGCG) est le principal constituant polyphénolique du thé vert. C'est un puissant antioxydant qui s'est avéré actif sur DYRK1A mais de manière plus modérée que l'harmine (entrée 2, IC₅₀ = 330 nM).³¹

La variolin B, initialement extraite de l'éponge antarctique *Kirkpatrickia variolosa*³², a également montré une puissante affinité de 80 nM (entrée 3).³³ Ce produit naturel est actuellement en préclinique en tant qu'agent antitumoral (inhibiteur nM des CDKs).³⁴

²⁹a) Ogawa, Y.; Nonaka, Y.; Goto, T.; Ohnishi, E.; Hiramatsu, T.; Kii, I.; Yoshida, M.; Ikura, T.; Onogi, H.; Shibuya, H.; Hosoya, T.; Ito, N.; Hagiwara, M. *Nature Communications* **2010**, *1*, 1-9; b) Cohen, P. GB 2447791 A, 2007

³⁰Kim, H.; Sablin, S. O.; Ramsay, R. R. *Arch. Biochem. Biophys.* **1997**, *337*, 137-142

³¹a) Bain, J.; McLauchlan, H.; Elliott, M.; Cohen, P. *Biochem. J.* **2003**, *371*, 199-204; b) Guedj, F.; Sébrié, C.; Rivals, I.; Ledru, A.; Paly, E.; Bizot, J. C.; Smith, D.; Rubin, E.; Gillet, B.; Arbones, M.; Delabar, J. M. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e4606

³²Perry, N. B.; Ettouati, L.; Litaudon, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3987-3992

Enfin, l'alcaloïde polycyclique Lamellarin N présente une très bonne affinité de 35 nM (entrée 4). Isolé d'invertébrés marins parmi 40 autres dérivés de la même famille, il est connu pour son activité antitumorale induisant l'apoptose des cellules cancéreuses au travers de mécanismes impliquant plusieurs cibles.³⁵

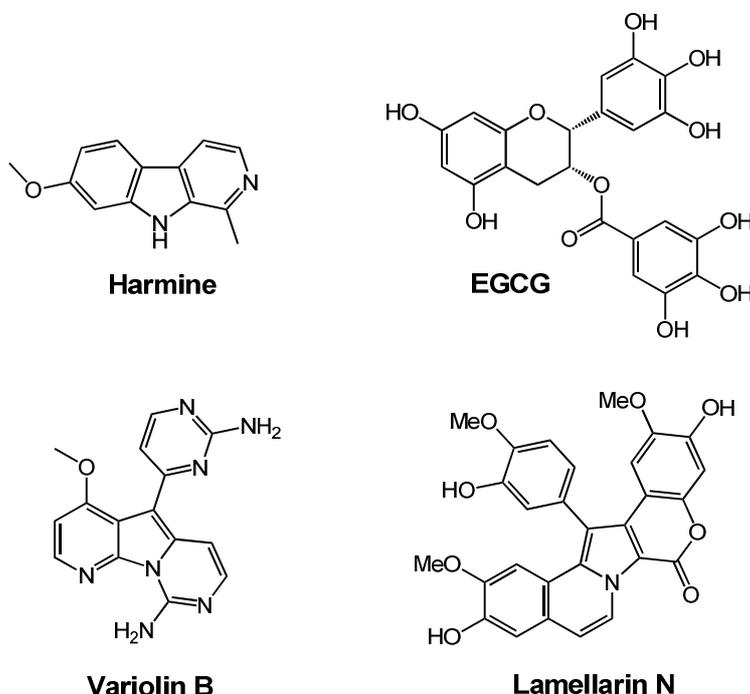


Figure 9. Inhibiteurs de DYRK1A d'origine naturelle

Entrée	Nom	Affinité (nM)			
		DYRK1A	CDK5	CK1	GSK3
1	Harmine ³⁶	80	15	1.5 (μM)	-
2	EGCG	330	-	-	-
3	Variolin B	80	90	5	70
4	Lamellarin N	35	25	> 10 (μM)	5

Tableau 2. Affinité des ligands d'origine naturelle pour les protéines kinases du groupe CMGC

³³a) Anderson, R. J.; Hill, J. B.; Morris, J. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6204-6212; b) Echalié, A.; Bettayeb, K.; Ferandin, Y.; Lozach, O.; Clément, M.; Valette, A.; Liger, F.; Marquet, B.; Morris, J. C.; Endicott, J. A.; Joseph, B.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 737-751

³⁴Erba, E.; Balconi, G.; Faretta, M.; Bergamaschi, D.; Guidi, G.; Jimeno, J.; Faircloth, G.; D'Incalci, M. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1996**, *37*, 28.

³⁵Baunbaek, D.; Trinkler, N.; Ferandin, Y.; Lozach, O.; Ploypradith, P.; Rucirawat, S.; Ishibashi, F.; Iwao, M.; Meijer, L. *Mar. Drugs* **2008**, *6*, 514-527

³⁶a) Bain, J.; Plater, L.; Elliott, M.; Shpiro, N.; Hastie, C. J.; McLauchlan, H.; Klevernic, I.; Arthur, J. S.; Alessi, D. R.; Cohen, P. *Biochem. J.* **2007**, *408*, 297-315; b) Göckler, N.; Jofre, G.; Papadopoulos, C.; Soppa, U.; Tejedor F. J.; Becker W. *FEBS J.* **2009**, *276*, 6324-6337; c) Song, Y.; Kesuma, D.; Wang, J.; Deng, Y.; Duan, J.; Wang, J. H.; Qi, R. *Z. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *317*, 128-132

3.1.2. Inhibiteurs synthétiques

Au cours de la dernière décennie, de nombreux inhibiteurs synthétiques appartenant à différentes classes chimiques ont vu le jour. Parmi ces inhibiteurs, nous avons choisi ici de ne décrire que les composés présentant une activité similaire ou meilleure que celle des inhibiteurs d'origine naturelle ($IC_{50} \leq 400$ nM).

Basé sur ce critère, nous pouvons notamment citer le Purvalanol A, dérivé de Roscovitine (figure 10). Ce composé possède une activité inhibitrice de 300 nM mais présente un manque de sélectivité vis-à-vis des CDKs.^{22a}

Avec une affinité moyenne de 410 nM, le dérivé de 4,5,6,7-tetrabromobenzimidazole DMAT présente un profil pharmacologique peu intéressant. Néanmoins, ce composé constitue un chef de file important pour le développement d'inhibiteurs spécifiques de la protéine kinase CK2³⁷ (figure 10).

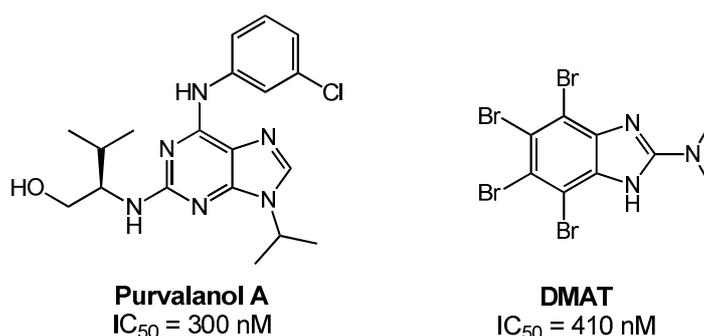


Figure 10. Inhibiteurs synthétiques de DYRK1A présentant une activité modérée

Les dérivés de dihydrobenzothiazole (INDY, TG003)^{1a,38} et de quinazolin-4-amine (NCGC-00010037)^{38b-c} ont également montré de puissantes activités inhibitrices (figure 11, tableau 3, entrées 1-3). En particulier, le TG003 (inhibiteur connu des CLKs, $IC_{50} = 19-95$ nM) apparaît comme un inhibiteur de DYRK1A plus puissant que l'harmine avec une IC_{50} de 12 nM.

³⁷a) Pagano, M. A.; Andrzejewska, M.; Ruzzene, M.; Sarno, S.; Cesaro, L.; Bain, J.; Elliott, M.; Meggio, F.; Kazimierczuk, Z.; Pinna, L. A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6239-6247; b) Pagano, M. A.; Bain, J.; Kazimierczuk, Z.; Sarno, S.; Ruzzene, M.; Di Maira, G.; Elliott, M.; Orzeszko, A.; Cozza, G.; Pinna, L. A. *Biochem. J.* **2008**, *415*, 353-365

³⁸a) Mott, B. T.; Tanega, C.; Shen, M.; Maloney, D. J.; Shinn, P.; Leister, W.; Marugan, J. J.; Inglese, J.; Austin, C. P.; Misteli, T.; Auld, D. S.; Thomas, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6700-6705; b) Rosenthal, A. S.; Tanega, C.; Shen, M.; Mott, B. T.; Bougie, J. M.; Nguyen, D-T.; Misteli, T.; Auld, D. S.; Maloney, D. J.; Thomas, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3152-3158; c) Ogawa, Y.; Nonaka, Y.; Goto, T.; Ohnishi, E.; Hiramatsu, T.; Kii, I.; Yoshida, M.; Ikura, T.; Onogi, H.; Shibuya, H.; Hosoya, T.; Ito, N.; Hagiwara, M. *Nat. Commun.* **2012**, *86*, 1-9

Hybrides entre les produits naturels meridianins et variolins, les meriolins (dérivés de 3-(pyrimidin-4-yl)-7-azaindoles) se sont révélés particulièrement actifs (entrées 4 et 5, IC_{50} = 29-32 nM). Leurs affinités sont du même ordre pour les protéines kinases CDK1, CDK2, CDK5, CDK9, GSK3 et CK1, faisant de ces composés de bons candidats pour l'évaluation contre les cancers, les maladies neurodégénératives et les polykystoses rénales.^{33b}

En dernier lieu, nous pouvons citer les dérivés d'imidazolone MADE44 et MADE48 (entrées 6 et 7) développés par le groupe de Laurent Meijer en 2009³⁹ et qui constituent des ligands prometteurs de DYRK1A (figure 11).

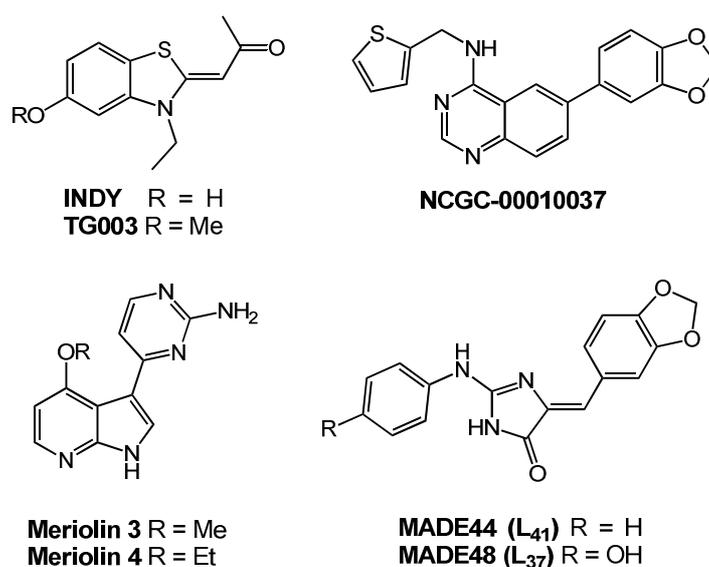


Figure 11. Inhibiteurs synthétiques puissants de DYRK1A

Entrée	Nom	Affinité (nM)				
		DYRK1A	CDK5	CK1	CLK1	GSK3
1	INDY	240	-	-	-	-
2	TG003	12	-	-	19	-
3	NCGC00010037	62	-	-	59	-
4	Meriolin 3	29	170	200	-	230
5	Meriolin 4	32	5	100	-	30
6	MADE44	40	-	> 10 (μM)	15	410
7	MADE48	96	-	-	60	1.7 (μM)

Tableau 3. Affinité des ligands synthétiques puissants pour les protéines kinases du groupe CMGC

³⁹a) Carreaux, F.; Bazureau, J-P.; Renault, S.; Meijer, L.; Lozach, O. WO 2009/050352 A2, 2009; b) Debdab, M.; Carreaux, F.; Renault S.; Soundararajan, M.; Fedorov, O.; Filippakopoulos, P.; Lozach, O.; Babault, L.; Tahtouh, T.; Baratte, B.; Ogawa, Y.; Hagiwara, M.; Eisenreich, A.; Rauch, U.; Knapp, S.; Meijer, L.; Bazureau J-P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4172-4186; c) Tahtouh, T.; Elkins, J. M.; Filippakopoulos, P.; Soundararajan, M.; Burgy, G.; Durieu, E.; Cochet, C.; Schmid, R. S.; Lo, D. C.; Delhommel, F.; Oberholzer, A. E.; Pearl, L. H.; Carreaux, F.; Bazureau J-P.; Knapp, S.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9312-9330; d) Burgy, G.; Tahtouh, T.; Durieu, E.; Foll-Josselin, B.; Limanton, E.; Meijer, L.; Carreaux, F.; Bazureau J-P. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 728-737

3.2. Résumé des inhibiteurs décrits depuis 2011 jusqu'à présent

De nombreux inhibiteurs de DYRK1A ont été décrits depuis le début de nos travaux. C'est pourquoi nous allons dresser une liste non-exhaustive de ces derniers en ne présentant que ceux possédant les meilleures activités.

Les meridianins, alcaloïdes marins isolés d'*Aplidium meridianum* sont caractérisés par un cœur indolique substitué en position 3 par une 2-aminopyrimidine. Leurs analogues mono et dihalogénés forment une classe intéressante d'inhibiteurs de DYRK1A ainsi que de la protéine kinase CLK1 (figure 12 (A), $IC_{50} = 34-68$ nM et $IC_{50} = 32-65$ nM respectivement). Ces composés ont également montré de bonnes activités antiprolifératives envers six lignées humaines de cellules cancéreuses (PC3, DU145, PA1, MCF7, SH-SY5Y).⁴⁰

Parmi les dérivés de pyridine/pyrazine « V-shaped » décrits en 2011 par le groupe de Sylvain Routier, seul le composé **V-shaped 11** a présenté une affinité comparable aux autres inhibiteurs de DYRK1A (figure 12 (B), $IC_{50} = 60$ nM).⁴¹

Aussi, les dérivés tétracycliques de chromenoindoles apparaissent comme des composés très intéressants. En effet, ces isostères de la Lamellarin D présentent de bonnes activités de l'ordre de 70 nM en dépit de leur quasi-absence de substituants⁴² (figure 12 (C)).

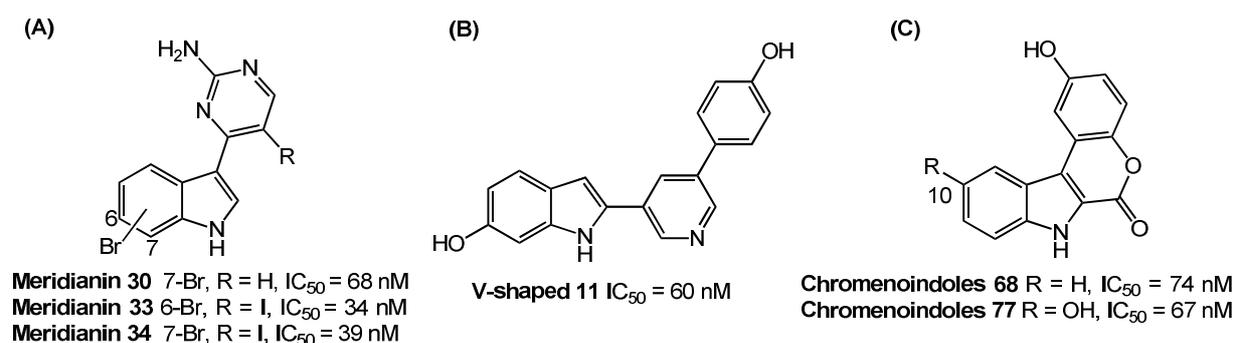


Figure 12. Nouvelles familles d'inhibiteurs synthétiques de DYRK1A

⁴⁰Giraud, F.; Alves, G.; Debiton, E.; Nauton, L.; Théry, V.; Durieu, E.; Ferandin, Y.; Lozach, O.; Meijer, L.; Anizon, F.; Pereira, E.; Moreau, P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4474-4489

⁴¹Kassis, P.; Brzeszcz, J.; Bénétteau, V.; Lozach, O.; Meijer, L.; Le Guével, R.; Guillouzo, C.; Lewiński, K.; Bourg, S.; Colliandre, L.; Routier, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5416-5434

⁴²Neagoie, C.; Vedrenne, E.; Buron, F.; Mérour, J-Y.; Rosca, S.; Bourg, S.; Lozach, O.; Meijer, L.; Baldeyrou, B.; Lansiaux, A.; Routier, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 379-396

Parmi les nouvelles classes d'inhibiteurs de DYRK1A (figure 13), les dérivés de thiazolo[5,4-*f*]quinazoline sont les premiers à présenter des activités sub-nanomolaires ($IC_{50} = 0.16-0.36$ nM).⁴³ Ce qui en fait à ce jour les inhibiteurs de DYRK1A les plus puissants jamais décrits.

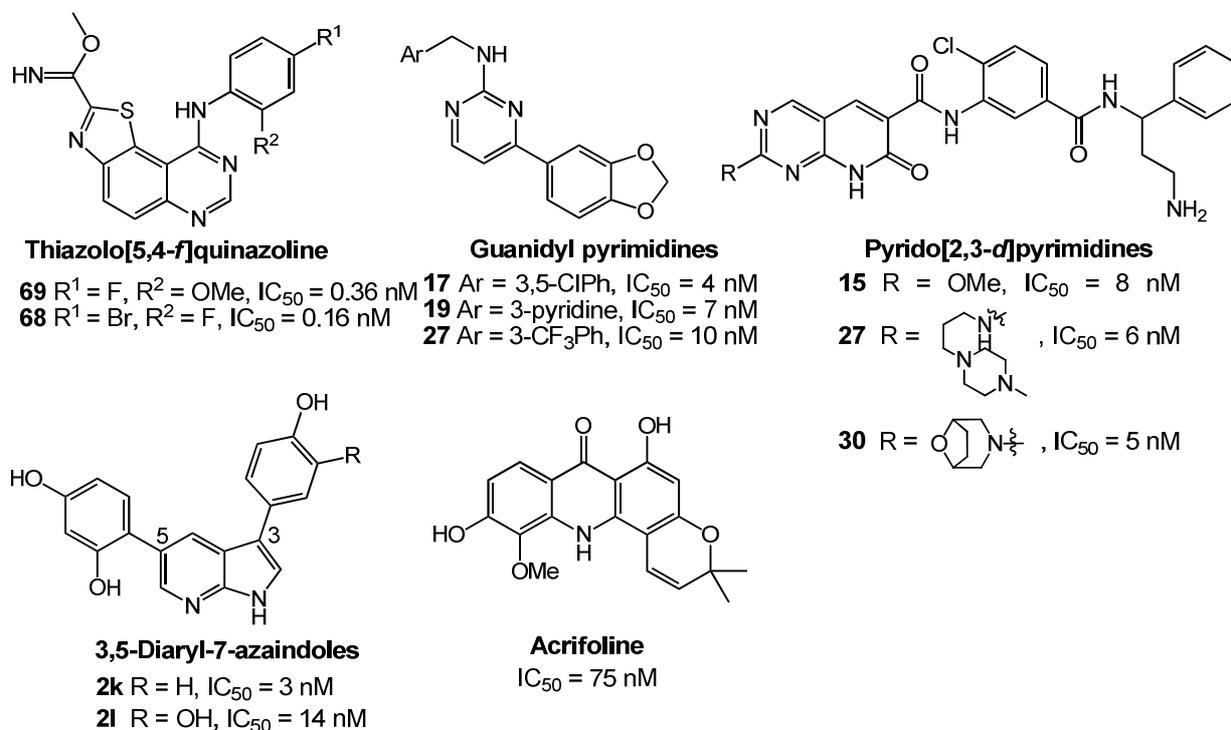


Figure 13. Inhibiteurs synthétiques nM et sub-nM de DYRK1A

Avec des affinités < 10 nM, les dérivés de guanidyl-pyrimidines sont dix fois plus actifs que le chemotype quinazolin-4-amine duquel ils sont issus mais cependant sans sélectivité vis-à-vis de CLK1 ($IC_{50} = 2-34$ nM).⁴⁴

Bien qu'initialement utilisés comme inhibiteurs de DYRK1B pour le traitement de cancers,^{45c} la non-sélectivité des dérivés de pyrido[2,3-*d*]pyrimidine par rapport au sous-type DYRK1A les place au 3^{ème} rang des inhibiteurs les plus puissants de cette kinase.⁴⁵

Plus récemment, le groupe de Robert Dodd a décrit les DANDYs (Diaryl-Azaindole iNhibitors of DYRK1A) qui partagent le même châssis azaindole que les meriolins. Sur l'ensemble des

⁴³Rosse, G. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 502-503

⁴⁴Coombs, T. C.; Tanega, C.; Shen, M.; Wang, J. L.; Auld, D.S.; Gerritz, S. W.; Schoenen, F. J.; Thomas, C. J.; Aubé, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3654-3661

⁴⁵a) Anderson, K.; Chen, Y.; Chen, Z.; Luk, K-C.; Rossman, P. L.; Sun, H.; Wovkulich, P. M. US 2012/0184542 A1, 2012; b) Luk, K-C. US 2012/0184562 A1, 2012; c) Anderson, K.; Chen, Y.; Chen, Z.; Dominique R.; Glenn, K.; He, Y.; Janson, C.; Lik, K-C.; Lukacs, C.; Polonskaia, A.; Qiao, Q.; Railkar, A.; Rossman, P.; Sun, H.; Xiang, Q.; Vilenchik, M.; Wovkulich, P.; Zhang, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6610-6615; d) Dehbi, O.; Tikad, A.; Bourg, S.; Bonnet, P.; Lozach, O.; Meijer L.; Aadil, M.; Akissira, M.; Guillaumet, G.; Routier S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 352-363

dérivés synthétisés, les composés portant des groupements hydroxy sur les deux aromatiques s'avèrent cent fois plus actifs ($IC_{50} = 3-14$ nM) que ceux ayant des groupements méthoxy ($IC_{50} = 0.96-3.08$ μ M).⁴⁶ Dernièrement, quatre alcaloïdes acridone ont été isolés de l'écorce de *Glycosmis chlorosperma*.⁴⁷ Parmi eux, l'Acrifoline est le seul produit naturel à avoir montré une affinité pour DYRK1A ($IC_{50} = 75$ nM).

En conclusion, la recherche de ligands de DYRK1A est en pleine expansion. Parmi les inhibiteurs décrits, seuls l'harmine (§ 3.1.1.) et le MADE44 (§ 3.1.2.) sont en préclinique. Les laboratoires académiques et les industries pharmaceutiques tendent vers la recherche d'un profil de sélectivité vis-à-vis des autres CMGC kinases et en particulier de DYRK1B qui partage 85% d'homologie avec DYRK1A. Ce challenge met notamment en avant la nécessité de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu lors de l'activation de cette kinase pour, en définitive, trouver un traitement pour la maladie d'Alzheimer et améliorer les conditions de vie des patients atteints du Syndrome de Down.

4. Les autres kinases de la famille des CMGC

Dans le cadre de notre collaboration avec le Dr. Laurent Meijer, l'ensemble des composés synthétisés a été évalué sur quatre autres protéines kinases de la famille des CMGC (CDK5, CK1, CLK1 et GSK3). En effet, de par leur haut degré de similarité de séquence de leur site catalytique, ces protéines kinases constituent des cibles de choix pour l'élaboration d'un profil de sélectivité de nos composés.

4.1. La Cycline-Dépendante Kinase 5 (CDK5)

Les protéines kinases cycline-dépendantes (CDKs) nécessitent la liaison avec une protéine cycline pour être activées.⁴⁸ Par transfert du phosphate en gamma de l'ATP sur les résidus

⁴⁶Gourdain, S.; Dairou, J.; Denhez, C.; Bui, L. C.; Rodriguez-Lima, F.; Janel, N.; Delabar, J. M.; Cariou, K.; Dodd, R. *H. J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9569-9585

⁴⁷Beniddir, M. A.; Le Borgne, E.; Iorga, B. I.; Loaëc, N.; Lozach, O.; Meijer, L.; Awang, K.; Litaudon, M. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1117-1122

⁴⁸Pines, J. *Biochem. J.* **1995**, *308*, 697-711

sérine et thréonine de leurs substrats, les CDKs jouent un rôle crucial dans la régulation du cycle cellulaire,⁴⁹ de l'apoptose,⁵⁰ de la transcription,⁵¹ et de la sécrétion d'insuline.⁵²

Parmi les 25 protéines kinases cycline-dépendantes, seule CDK5 serait impliquée dans les troubles neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer,⁵³ la maladie de Pick⁵⁴ ou de Parkinson.⁵⁵ En effet, une hyperphosphorylation de la protéine Tau par CDK5 conduit à l'incapacité de cette protéine à interagir avec les microtubules situés dans les axones des neurones. Il en résulte une désorganisation des microtubules, aboutissant à l'apparition de lésions cérébrales.

Cette protéine kinase constitue donc une cible thérapeutique de choix pour la compréhension des mécanismes et le traitement de ces maladies.

De nombreux inhibiteurs ATP-compétitifs et non-sélectifs de CDK5 ont été décrits pour le traitement de cancers.⁵⁶ On peut notamment citer la Roscovitine⁵⁷ (ou Seliciclib) qui est actuellement en phase clinique II ou le SCH-727965⁵⁸ (Deniciclib) en phase III (figure 14).

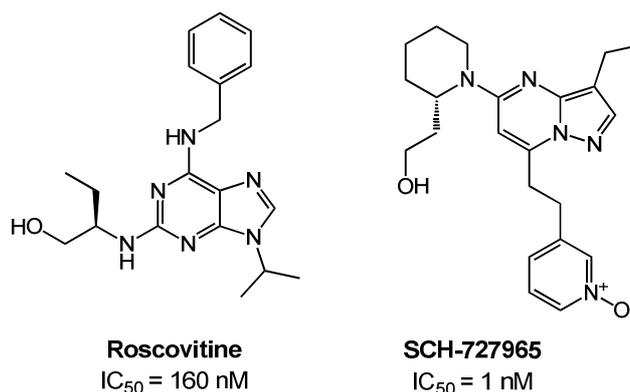


Figure 14. Inhibiteurs de CDK5

⁴⁹Malumbres, M.; Barbacid, M. *Trends Biochem. Sci.* **2005**, *30*, 630-641

⁵⁰Borgne, A.; Versteeg, I.; Mahé, M.; Studeny, A.; Léonce, S.; Naime, I.; Rodriguez, M.; Hickman, J. A.; Meijer, L.; Golsteyn, R. M. *Oncogene* **2006**, *25*, 7361-7372

⁵¹Garriga, J.; Grana, X. *Gene* **2004**, *337*, 15-23

⁵²Wei, F. Y.; Nagashima, K.; Ohshima, T.; Saheki, Y.; Lu, Y. F.; Matsushita, M.; Yamada Y.; Mikoshiba, K.; Seino, Y.; Matsui, H. *Nat. Med.* **2005**, *11*, 1104-1108

⁵³Cruz, J. C.; Tsai, L.H. *Trends Mol. Med.* **2004**, *10*, 452-458

⁵⁴Zhang, M. Li, J.; Chakrabarty, P.; Bu, B.; Vincent, I. *Am. J. Pathol.* **2004**, *165*, 843-852

⁵⁵Smith, P. D.; Crocker, S. J.; Jackson-Lewis, V.; Jordan-Siutto, K. L.; Hayley, S.; Mount, M. P.; O'Hare, M. J.; Callaghan, S.; Slack, R. S.; Przedborski, S.; Anisman, H.; Park, D. S. *PNAS* **2003**, *100*, 13650-13655

⁵⁶Axel Huwe, Mazitschek, R.; Giannins, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2122-2138

⁵⁷Liu, N. A.; Jiang, H.; Ben-Shlomo, A.; Wawrowsky, K.; Fan, X. M.; Lin, S.; Melmed, S. *PNAS* **2011**, *108*, 8414-8419

⁵⁸Martin, M. P.; Olesen, S. H.; Georg, G.; Schönbrunn E. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 2360-2365

4.2. La Caséine Kinase 1 (CK1)

La caséine kinase 1 appartient à la famille des sérine-thréonine kinases et est présente dans la plupart des cellules eucaryotes. Elle tire son nom de sa capacité à phosphoryler la caséine (protéine abondamment présente dans le lait) *in vitro* de manière AMP-cyclique indépendante. Elle possède 7 isoformes (α , β , γ_1 , γ_2 , γ_3 , δ et ϵ) et est impliquée dans divers processus cellulaires tels que le rythme circadien,⁵⁹ la voie de signalisation Wnt, le trafic membranaire ou encore la réplication et la réparation de l'ADN.⁶⁰

Sa caractéristique principale réside dans le fait qu'elle phosphoryle des substrats pré-phosphorylés par une kinase d'« amorçage ». En effet, ce premier groupement phosphate pourrait interagir avec une poche basique située à la surface de la protéine, positionnant de manière optimale le substrat à phosphoryler.

Parmi les inhibiteurs (tous ATP-compétitifs) de cette kinase, le D-4476⁶¹ constitue le premier inhibiteur sélectif de CK1. Il est couramment utilisé pour l'identification de ses substrats endogènes. Egalement, les dérivés de *N*-benzylthiazolyl-2-phényl-acétamide représentent de bons candidats pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)⁶² (figure 15).

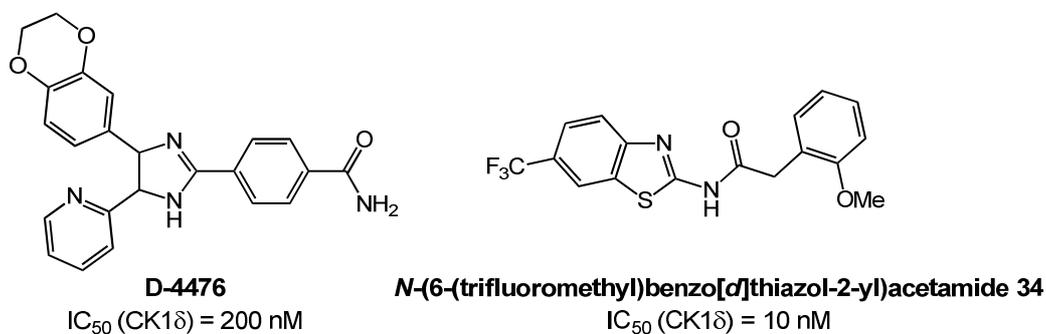


Figure 15. Inhibiteurs de CK1

⁵⁹Gallego, M.; Eide, E. J.; Woolfe, M. F.; Virshup, D. M.; Forger, D. B. *PNAS* **2006**, *103*, 10618-10623

⁶⁰a) Knippshild, U.; Gocht, A.; Wolff, S.; Huber, N.; Löhler, J.; Stöter, M. *Cell Signal* **2005**, *17*, 675-689; b) Cheong, J. K.; Virshup, D. M. *Int. J. Biochem. & Cell Biol.* **2011**, *43*, 465-469

⁶¹Graham, R.; Bain, J.; Elliott, M.; Cohen, P. *EMBO Rep.* **2004**, *5*, 60-65

⁶²Salaso, I. G.; Redondo, M.; Bello, M. L.; Perez, C.; Liachko, N. F.; Kraemer, B. C.; Miguel, L.; Lecourtois, M.; Gil, C.; Martinez, A.; Perez, D. I. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2755-2772

4.3. La Cdc2-Like Kinase 1 (CLK1)

La protéine kinase CLK1 est une kinase à double spécificité qui, à la différence de DYRK1A, s'autophosphoryle sur les résidus sérine, thréonine et tyrosine. Elle phosphoryle les protéines riches en sérine-arginine (SR) qui jouent un rôle majeur dans l'épissage (coupeure des introns) des ARN pré-messagers⁶³. Ce mécanisme est fortement impliqué dans le contrôle du développement embryonnaire, de la croissance cellulaire et de l'apoptose.⁶⁴ Une dérégulation de cet épissage peut conduire à de nombreuses pathologies telles que le cancer,⁶⁵ les troubles neurodégénératifs⁶⁶ ou les infections virales (HIV-1).⁶⁷ Récemment, il a été montré que CLK1 est impliquée dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.⁶⁸ De par sa proximité structurale avec DYRK1A,⁶⁹ de nombreux inhibiteurs naturels et synthétiques de CLK1 se sont avérés être des composés à dualité d'action. Parmi eux, le TG003, premier inhibiteur synthétique de CLK1³⁸ et le KH-CB19⁷⁰ (figure 16, tableau 4).

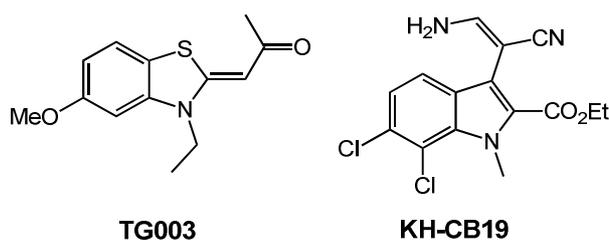


Figure 16. Inhibiteurs à dualité d'action sur CLK1 et DYRK1A

Entrée	Nom	Affinité (nM)	
		CLK1	DYRK1A
1	TG003	19	12
2	KH-CB19	19	55

Tableau 4. Affinité des inhibiteurs TG003 et KH-CB19 pour CLK1 et DYRK1A

⁶³a) Nayler, O.; Stamm, S.; Ullrich, A. *Biochem. J.* **1997**, 326, 693-700; b) Wang, Z.; Burge, C. B. *RNA* **2008**, 14, 802-813

⁶⁴Kelemen, O.; Convertini, P.; Zhang, Z.; Wen, Y.; Shen, M.; Falaleeva, M.; Stamm, S. *Gene* **2013**, 514, 1-30

⁶⁵He, C.; Zhou, F.; Zuo, Z.; Cheng, H.; Zhou, R. *PLoS ONE* **2009**, 4, e4732

⁶⁶Tollervey, J. R.; Wang, Z.; Hortobágyi, T.; Witten, J. T.; Zarnack, K.; Kayikci, M.; Clark, T. A.; Schweitzer, A. C.; Rot, G.; Curk, T.; Zupan, B.; Rogelj, B.; Shaw, C. E.; Ule, J. *Genome Res.* **2011**, 21, 1572-1582

⁶⁷Dowling, D.; Nasr-Esfahani, S.; Tan, C.; O'Brien, K.; Howard, J.; Jans, D.; Purcell, D.; Stoltzfus, C. M.; Sonza, S. *Retrovirology* **2008**, 5, 18

⁶⁸Jain, P.; Karthikeyan, C.; Moorthy, N. S.; Waiker, D. K.; Jain, A. K.; Trivedi, P. *Curr. Drug Targets* **2014**, 15, 539-550

⁶⁹Hagiwara, M. *Biochem. Biophys. Acta* **2005**, 1754, 324-331

⁷⁰Fedorov, O.; Huber, K.; Eisenreich, A.; Filippakopoulos, P.; King, O.; Bullock, A. N.; Szklarczyk, D.; Jensen, L. J.; Fabbro, D.; Trappe, J.; Rauch, U.; Bracher, F.; Knapp, S. *Chem. Biol.* **2011**, 18, 67-76

4.4. La Glycogène Synthase Kinase 3 (GSK3)

La Glycogène Synthase Kinase 3 appartient à la famille des sérine-thréonine kinases. Elle existe sous deux isoformes (GSK3 α et GSK3 β) qui présentent un domaine catalytique hautement conservé (97% d'homologie de séquence). GSK3 est impliquée dans la régulation du métabolisme du glycogène par son action phosphorylante de la glycogène synthase (enzyme qui intervient à la fin du processus de biosynthèse du glycogène)⁷¹ et joue un rôle crucial dans plusieurs signaux de transduction.

De nombreux inhibiteurs de GSK3 ont conduit à l'hypothèse que cette kinase pourrait être impliquée dans les mécanismes du diabète de type II⁷² mais aussi le cancer⁷³ (pancréas) ou la maladie d'Alzheimer.⁷⁴

A l'inverse des autres kinases du groupe, les inhibiteurs de GSK3 ne sont pas tous ATP-compétitifs. En effet, le lithium (Li⁺), premier inhibiteur non ATP-compétitif mais magnésium (Mg²⁺)-compétitif a fait l'objet de nombreuses études dans la littérature.⁷⁵ Egalement non ATP-compétitif, le Tideglusib⁷⁶ est un puissant inhibiteur de l'isoforme GSK3 β . Enfin, on peut citer le SB216763, inhibiteur ATP-compétitif de l'isoforme GSK3 α ⁷⁷ (figure 17).

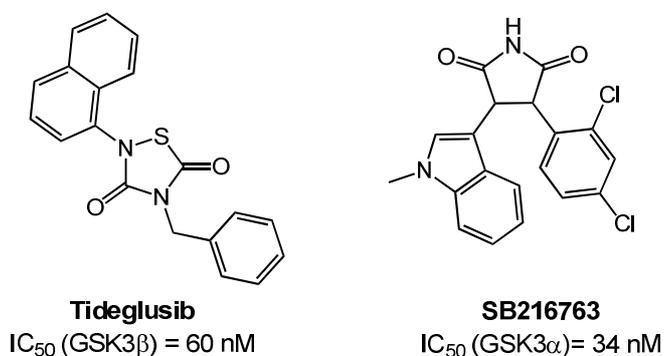


Figure 17. Inhibiteurs de GSK3

⁷¹a) Embi, N.; Rylatt, D. B.; Cohen, P. *Eur. J. Biochem.* **1980**, *107*, 519-527; b) Ali, A.; Hoeflich, K. P.; Woodgett, J. R. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2527-2540

⁷²Rayasam, G. V.; Tulasi, V. K.; Sodhi, R.; Davis, J. A.; Ray, A. *J. Pharmacol.* **2009**, *156*, 885-898

⁷³Marchand, B.; Tremblay, I.; Cagnol, S.; Boucher, M. J. *Carcinogenesis* **2012**, *33*, 529-537

⁷⁴Goedert, M.; Cohen, P. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2004**, *3*, 479-487

⁷⁵Meffre, D.; Grenier, J.; Bernard, S.; Courtin, F.; Dudev, T.; Shackelford, G.G.; Jafarian-Tehrani, M.; Massaad, C. *Cell. Mol. Life Sci.* **2014**, *71*, 1123-1148

⁷⁶Domingues, J. M.; Fuertes, A.; Orozco, L.; del Monte-Millan, M.; Delgado, E.; Medina, M. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 893-904

⁷⁷Coghlan, M. P.; Culbert, A. A.; Cross, D. A.; Corcoran, S. L.; Yates, J. W.; Pearce, N. J.; Rausch, O. L.; Murphy, G. J.; Carter, P. S.; Roxbee-Cox, L.; Mills, D.; Brown, M. J.; Haigh, D.; Ward, R. W.; Smith, D. G.; Murray, K. J.; Reith, A. D.; Holder, J. C. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 793-803

II. Stratégie pharmacochimique adoptée pour la conception de nouveaux inhibiteurs de DYRK1A

1. Origine du projet

1.1. Identification du hit de départ

Comme mentionné précédemment, les protéines kinases représentent des cibles privilégiées de la recherche pharmaceutique pour le traitement des maladies neurodégénératives entre autres. La société ManRos Therapeutics, start-up fondée en 2008 pour la recherche et le développement de petites molécules médicaments contre le cancer et les maladies neurodégénératives, a criblé la chimiothèque patrimoine de notre UMR 7200. Basé sur un test d'inhibition de l'activité kinase, ce criblage a notamment mis en évidence un hit, dérivé d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine (figure 18, **1**) comme inhibiteur de la protéine kinase DYRK1A ($IC_{50} = 2.3 \mu M$). Ce composé est de structure très simple : une imidazo[1,2-*b*]pyridazine comme châssis moléculaire et une décoration 4-méthoxyphényle. Il présente de nombreuses possibilités d'optimisation structurale ; c'est pourquoi nous avons démarré une étude topologique de ce hit afin d'établir des relations structure-activité et par conséquent, améliorer son activité biologique. Il est à noter que la pyridazinone **LPS01-01-L-A05** a également été évaluée. Ce composé n'a cependant montré aucune activité inhibitrice pour DYRK1A ($IC_{50} > 10 \mu M$) malgré le lien d'isostérie (amide – amidine) qui lie ces deux composés (figure 18). Cette absence d'activité de **LPS01-01-L-A05** pourrait éventuellement résulter d'une mauvaise solubilité dans l'eau du composé.

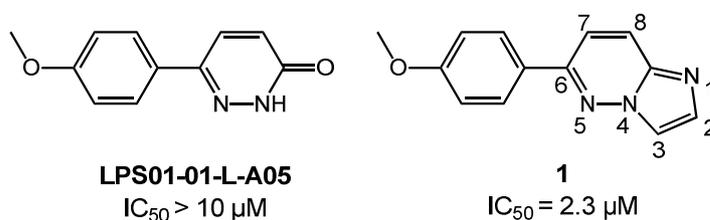


Figure 18. Isostérie amide-amidine - Evaluation sur DYRK1A

1.2. Autres activités pharmacologiques des imidazo[1,2-*b*]pyridazines

L'utilisation de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine **I** comme châssis moléculaire est largement connue dans la littérature (figure 19). En particulier, les dérivés d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine ont montré de bonnes activités inhibitrices dans les domaines de l'épilepsie, (composé **II**) des picornavirus (composés **III**), de l'oncologie (composés **IV**) et du paludisme (composés **V**).

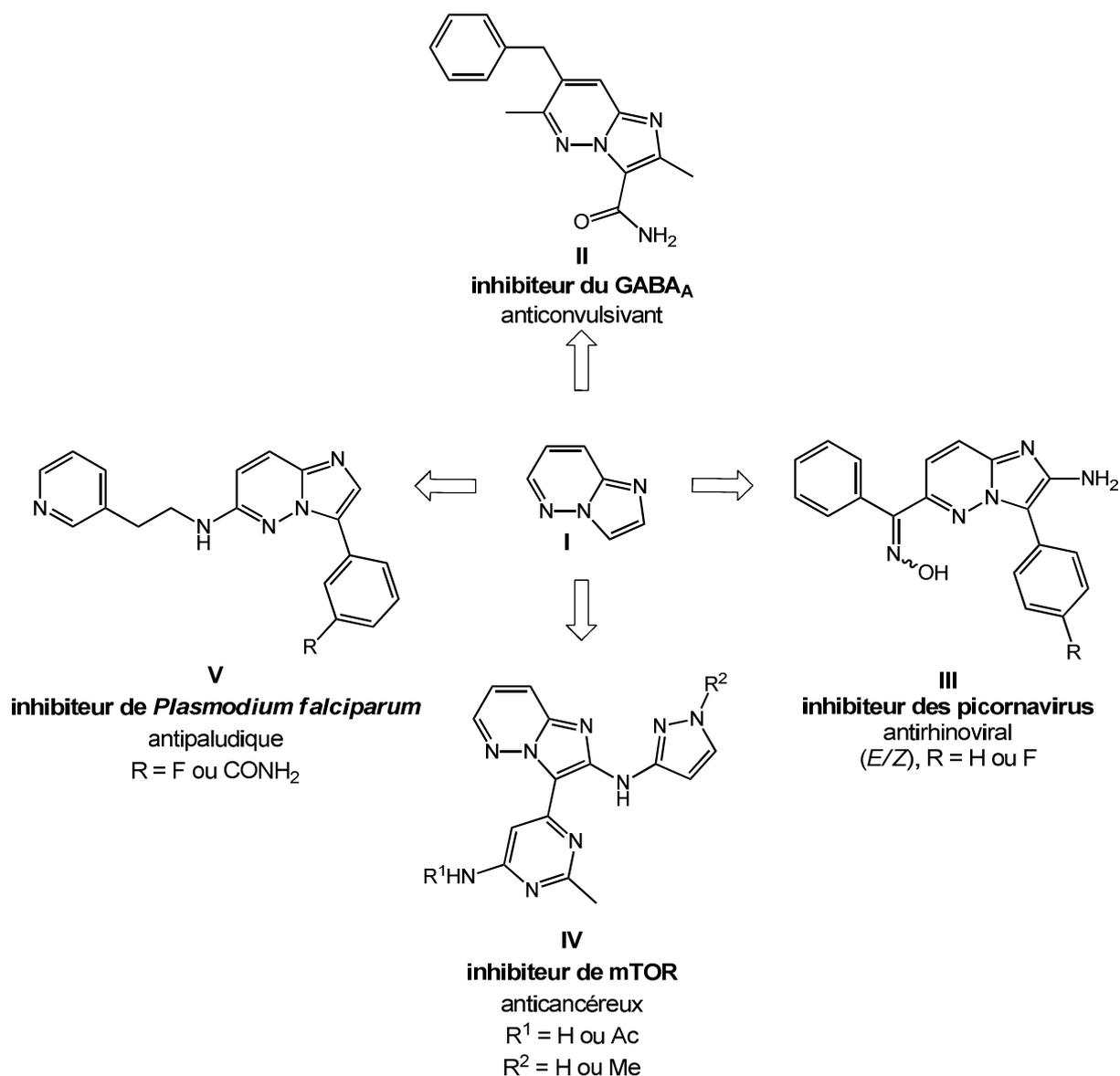


Figure 19. Autres activités des imidazo[1,2-*b*]pyridazines **I**

En effet, les dérivés d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines agissent sur les récepteurs du GABA en potentialisant leurs effets, ce qui diminue l'activité cérébrale. Ces composés (ex., composé **II**)

sont régulièrement utilisés pour le traitement et la prévention de l'épilepsie, l'anxiété ou encore les troubles du sommeil tel que l'insomnie.⁷⁸

Décrites en 2003 par le groupe de Heinz, les 2-aminoimidazo[1,2-*b*]pyridazines (composés **III**) se sont avérées être de puissants agents antirhinoviraux à large spectre ($IC_{50} = 0.04-0.05$ $\mu\text{g/mL}$, inhibiteurs des picornavirus).⁷⁹

Récemment, des dérivés d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine 2,3-di-substitués (composés **IV**) ont été identifiés comme de puissants inhibiteurs de mTOR (mammalian target of rapamycin, $IC_{50} = 3-55$ nM).⁸⁰ Ces composés sont ATP-compétitifs, sélectifs vis-à-vis des PIKKs (Phosphatidylinositol 3-Kinase-Related Kinases) et ont également montré une meilleure clairance *in vivo* que les précédents inhibiteurs développés.

Identifiés par criblage à haut débit, les imidazo[1,2-*b*]pyridazines 3,6-di-substituées (composés **V**) constituent des anti-parasitaires prometteurs avec une puissante activité *in vitro* ($IC_{50} = 14-80$ nM) ainsi qu'une sélectivité intéressante vis-à-vis des protéines kinases humaines telle que PfCDPK1.⁸¹

2. Etude topologique autour du hit imidazo[1,2-*b*]pyridazine 1

Pour ce travail de relation structure-activité (RSA) nous nous sommes aidés du modèle cristallographique de DYRK1A co-cristallisée avec l'Harimine^{29a}, dont la structure moléculaire est proche de celle de notre hit (figure 20, (A)). Grâce au logiciel LigandScout⁸², nous avons superposé notre ligand à l'harimine dans la poche ATP et avons retenu deux orientations parmi les plus probables (figure 20, (B) et (C)). Basés sur les interactions observées (flèches rouges, sphères jaunes) ainsi que la taille de la poche (figure 20, (D) et (E)), nous avons choisi

⁷⁸a) Moreau, S.; Coudert, P.; Rubat, C.; Vallee-Goyet, D.; Gardette, D.; Gramain, J.-C.; Couquelet, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 983-991; b) Falco, J. L.; Palomer, A.; Guglietta, A. WO 2007/110438, 2007

⁷⁹Hamdouchi, C.; Sanchez-Martinez, C.; Gruber, J.; del Prado, M.; Lopez, J.; Rubio, A.; Heinz, B. A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4333-4341

⁸⁰Peterson, E. A.; Boezio, A. A.; Andrews, P. S.; Boezio, C. M.; Bush, T. L.; Cheng, A. C.; Choquette, D.; Coats, J. R.; Colletti, A. E.; Copeland, K. W.; DuPont, M.; Graceffa, R.; Grubinska, B.; Kim, J. L.; Lewis, R. T.; Liu, J.; Mullady, E. L.; Potashman, M. H.; Romero, K.; Shaffer, P. L.; Stanton, M. K.; Stellwagen, J. C.; Teffera, Y.; Yi, S.; Cai, T.; La, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4967-4974

⁸¹a) Chapman, T. M.; Osborne, S. A.; Bouloc, N.; Large, J. M.; Wallace, C.; Birchall, K.; Ansell, K. H.; Jones, H. M.; Taylor, D.; Clough, B.; Green, J. L.; Holder, A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3064-3069; b) LeManach, C.; Gonzalez Cabrera, D.; Douelle, F.; Nchinda, A. T.; Younis, Y.; Taylor, D.; Wiesner, L.; White, K. L.; Ryan, E. R.; March, C.; Duffy, S.; Avery, V. M.; Waterson, D.; Witty, M. J.; Wittlin, S.; Charman, S. A.; Street, L. J.; Chibale, K. J. *Med. Chem.* **2014**, *57*, 2789-2798

⁸²Wolber, G.; Langer, T. *J. Chem. Inf. Model.* **2005**, *45*, 160-169

de focaliser notre attention sur l'étude des positions 2, 3, 5, 6 et 8 du châssis imidazo[1,2-*b*]pyridazine.

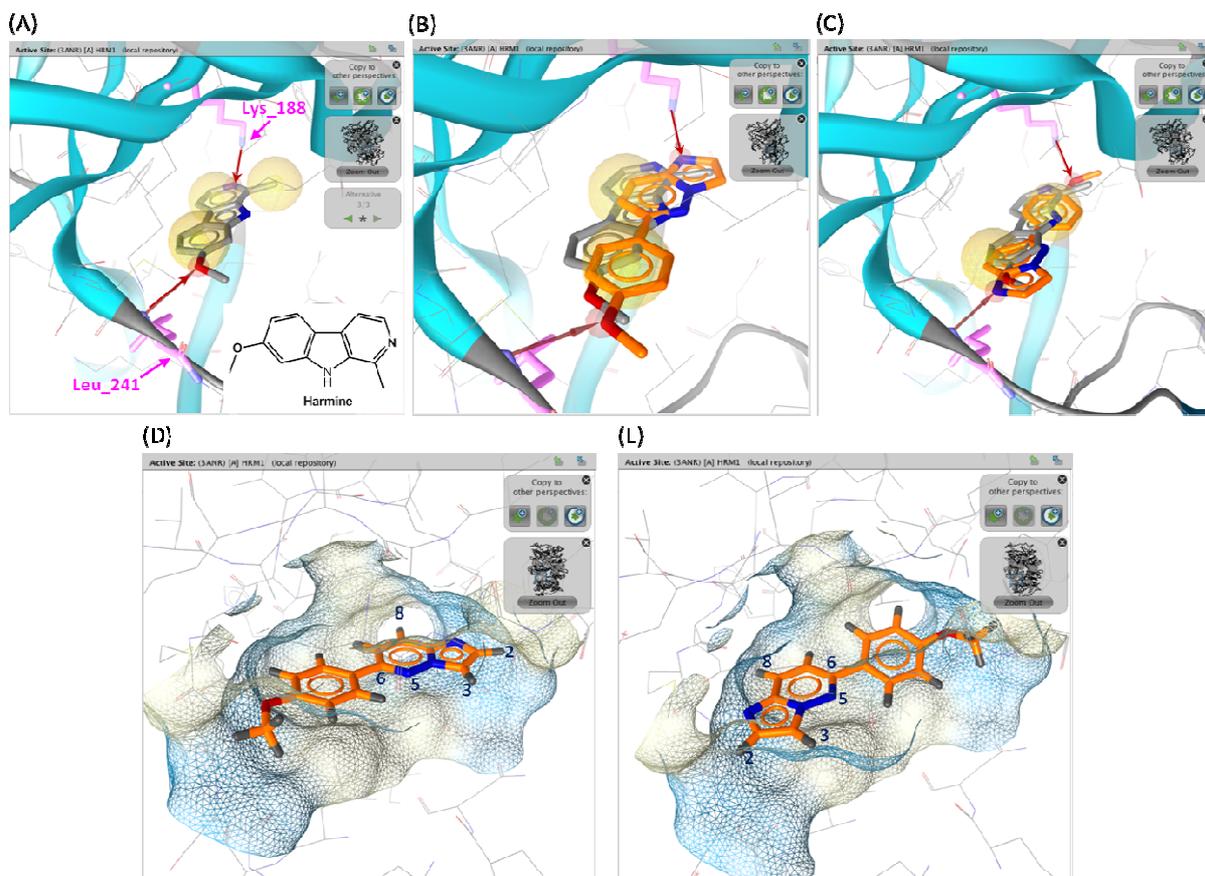


Figure 20. (A) structure cristallographique du complexe DYRK1A/Harmine; (B) DYRK1A/Harmine-hit orientation 1; (C) DYRK1A/Harmine-hit orientation 2; (D) site de liaison DYRK1A/hit orientation 1; (E) site de liaison DYRK1A/hit orientation 2

Au cours de cette optimisation structurale, nous avons étudié :

1- le rôle de l'oxygène du groupement méthoxy comme accepteur de liaison hydrogène (schéma 1).

Afin de mesurer son importance pour l'activité de la molécule, nous l'avons 1) supprimé (composé **2**), 2) remplacé par le plus petit des substituants, un méthyle (composé **3**), 3) préparé les dérivés 3- et 4-OH en tant qu'accepteur/donneur de liaison H (composés **4** et **5**), et 4) substitué par des groupements électroattracteurs tels qu'un $-CF_3$, un $-F$ et un $-Cl$ (respectivement composés **6**, **7** et **8**). 5) Nous avons mesuré l'encombrement toléré du méthoxy au voisinage de son centre d'interaction. C'est pourquoi nous avons préparé le dérivé 4-(*O*-cyclopentyle) (composé **9**) et avons déplacé le groupement méthoxy de la position *-para* aux positions *-ortho*, *-méta*, et *-méta-para* (respectivement composés **10**, **11**

et **12**). 6) Enfin, nous avons remplacé le fragment *para*-méthoxyphényle par une 3- et 4-pyridine (composés **13** et **14**).

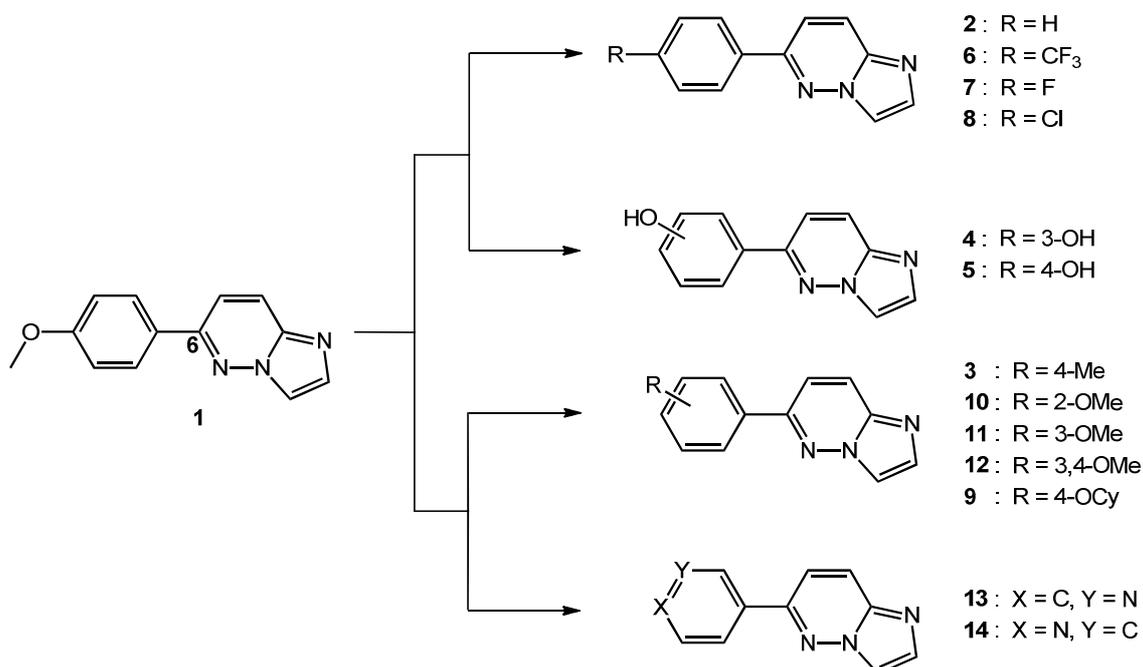


Schéma 1. Modification de la nature de l'aryle en position 6

2- l'éloignement de la plateforme aromatique (schéma 2).

Dans le but d'évaluer l'encombrement toléré au voisinage de la position 6 sur les propriétés pharmacologiques du hit, nous avons éloigné le groupement aryle par l'introduction de deux espaceurs : un espaceur semi-rigide phénylacétylène (composé **15**) et un espaceur flexible phénéthyle (composé **16**).

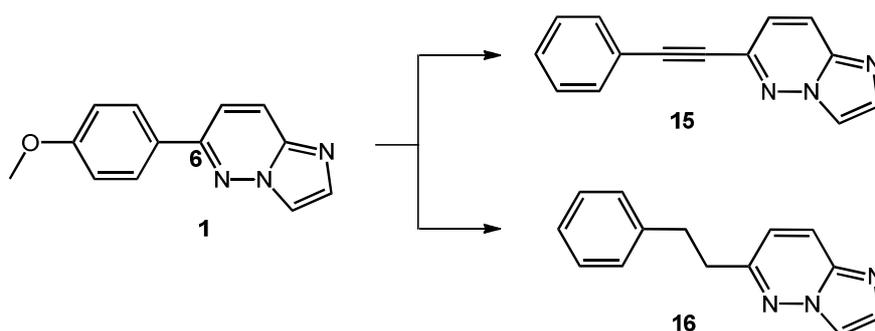


Schéma 2. Introduction d'un espaceur en position 6

3- l'insertion d'une pipérazine diversement N-substituée (schéma 3)

Nous avons mis à profit la bonne réactivité de la position 6 pour introduire des pipérazines diversement *N*-substituées par des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques S_NAr (composés **17** à **21**). L'insertion de tels fragments pourrait notamment mettre en évidence

trois types d'interactions. En effet, les composés **17**, **18** et **21** étant protonnés à pH physiologique, la présence d'un cation dans cette position pourrait permettre une interaction additionnelle de type électrostatique. D'autre part, la pipérazine peut également être un point d'ancrage pour l'introduction d'un groupement hydrophobe ou d'un accepteur de liaison H. C'est pourquoi nous avons préparé les composés *N*-phénylpipérazine **20** et *N*-acétylpipérazine **19**.

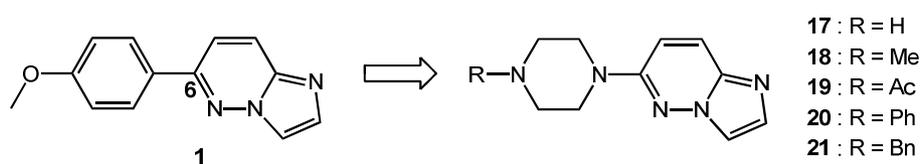


Schéma 3. Introduction d'un dérivé de pipérazine en position 6

4- l'encombrement toléré au voisinage des positions 2 et 8 (schéma 4).

Nous avons émis l'hypothèse que le voisinage de la position 2 de l'imidazole ne tolérât pas ou peu d'encombrement stérique (comme visualisé sur les modèles (D) et (E) de la figure 20). Dans le but de valider cette hypothèse, nous avons introduit 1) un méthyle (composé **22**), considéré comme le plus petit groupement apportant le moins de perturbation, 2) un groupement plus volumineux, un phényle (composé **23**). Egalement, nous avons voulu mesurer l'encombrement stérique autour de la position 8. C'est pourquoi nous avons préparé le composé **24** (8-Ph).

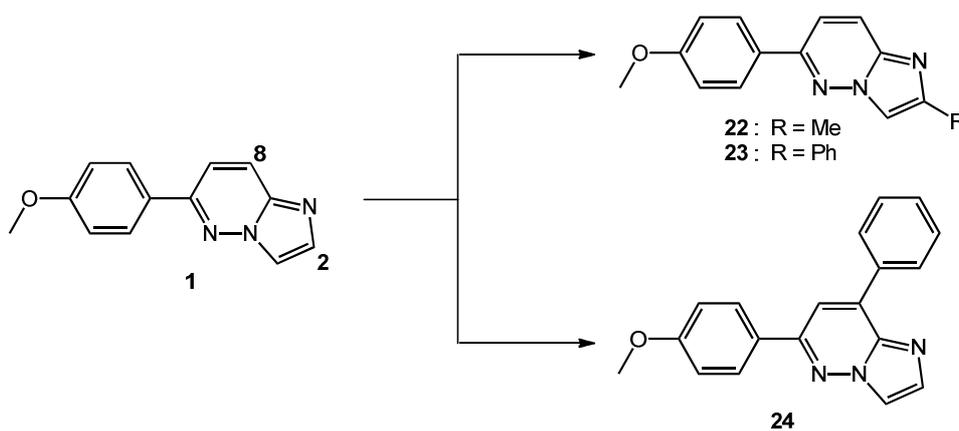


Schéma 4. Introduction d'un groupement méthyle/phényle en position 2 ou 8

5- l'insertion de divers fragments / groupements fonctionnels en position 3 de l'imidazole (schéma 5).

La position 3 de l'imidazole semble orientée vers l'extérieur de la cavité (figure 20, modèles (D) et (E)). De ce fait, nous avons choisi d'explorer plus largement les possibilités de

substitution de cette position au départ des différentes 6-arylimidazo[1,2-*b*]pyridazines **5**, **1** et **14** (cf. § II.2. 1-). En particulier, nous avons introduit :

1- divers aromatiques et leurs homologues supérieurs par une réaction de Suzuki-Miyaura ou un couplage de Sonogashira qui permettent une exploration rapide des possibilités de substitution (composés **25-33**)

2- un groupement benzoyle (composé **34**) qui présente à la fois un caractère hydrophobe et accepteur de liaison hydrogène ; sa forme réduite α -hydroxybenzyle (composés **35-37**) dont le caractère hydrophile pourrait notamment augmenter la solubilité de nos composés.

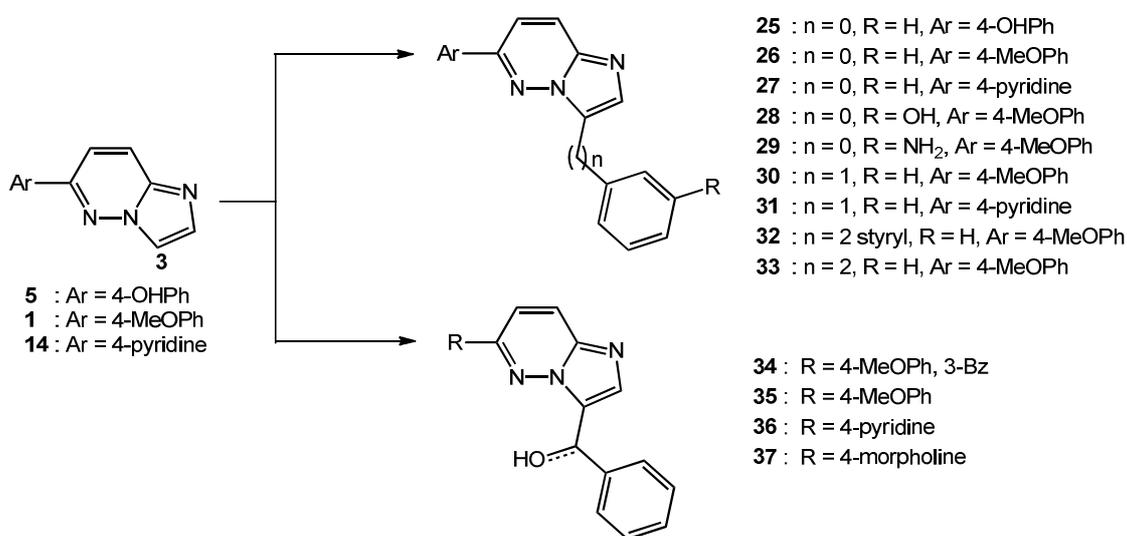


Schéma 5. Introduction d'un substituant en position 3

6- le rôle de l'azote N₅ de la pyridazine comme accepteur de liaison hydrogène.

La densité électronique du châssis imidazo[1,2-*b*]pyridazine étant localisée sur l'azote N₁, il nous a semblé intéressant de supprimer l'azote en position 5 dans un premier temps (composé **38**). En effet, le doublet libre de cet azote étant peu disponible, nous avons pensé que le remplacer par un atome de carbone n'aurait pas d'influence sur l'activité initiale de la molécule. Ceci nous a amené à considérer les dérivés d'imidazo[1,2-*a*]pyridine qui, contrairement aux analogues pyridazines, permettent une possibilité de substitution supplémentaire en position 5 (composés **39** et **40**). Par ailleurs, de même que pour la série pyridazinique, nous avons modifié la nature du groupement aryle en position 6 (composés **41**, **42** et **43**) (schéma 6).

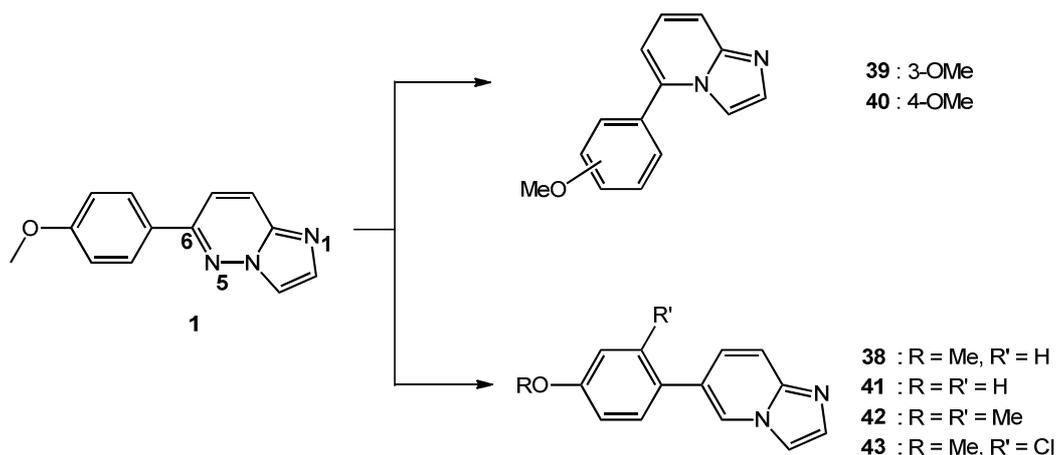


Schéma 6. Introduction d'un groupement aryle en position 5/6 de l'imidazo[1,2- α]pyridine

Nous avons également voulu étudier l'influence que pourrait avoir la présence d'un substituant en position 3 pour l'activité de nos composés (schéma 7). C'est pourquoi nous avons introduit :

1- plusieurs chaînes propyles fonctionnalisées en bout de chaîne. En particulier, nous avons préparé les composés portant un donneur de liaison H (composé **44**), un accepteur/donneur de liaison H (composé **45**) et un cation (composés **46** et **47**).

2- un groupement α -hydroxybenzyle (composé **48**) qui possède un double caractère hydrophobe et donneur de liaison hydrogène.

3- une amine. En effet, une autre possibilité pour établir une interaction additionnelle avec la protéine, peut se faire par le biais d'une amine libre (composé **49**). Mais également, nous avons mis à profit la présence de cette amine pour introduire soit un groupement ester (composé **50**) soit une fonction alcool (composé **51**).

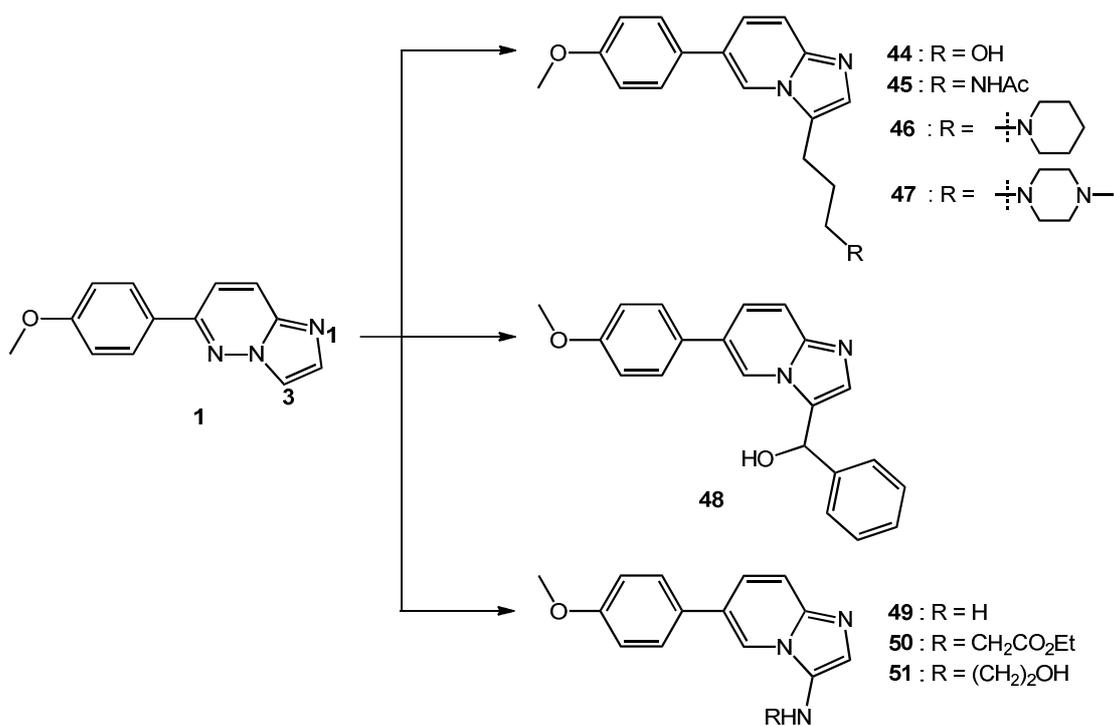


Schéma 7. Introduction d'un substituant en position 3 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine

Par la suite, nous avons déplacé l'azote N_5 vers les positions 7 et 8 (composés **52**, **53** et **54** respectivement). Et ce, dans le but de déterminer si la modification de son positionnement pourrait permettre une interaction additionnelle de type accepteur de liaison H avec la protéine. Egalement, nous avons substitué le châssis imidazo[1,2-*b*]pyridazine par d'autres bicycles azotés, et avons préparé les composés **55** et **56** (schéma 8).

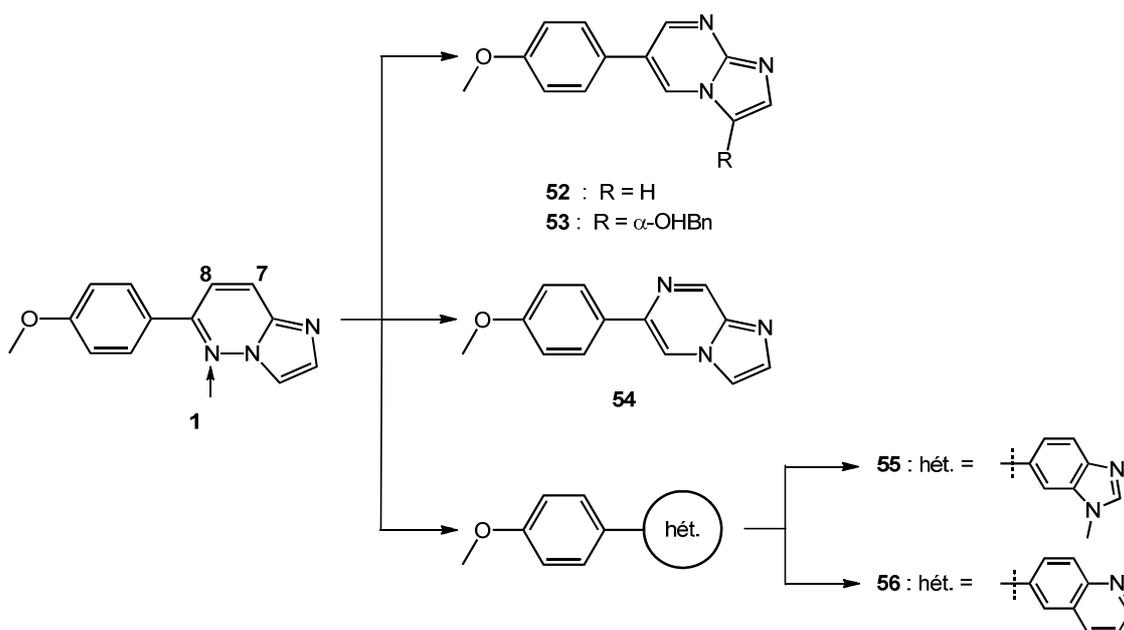


Schéma 8. Châssis isostères imidazo[1,2-*a*]pyrimidine et imidazo[1,2-*a*]pyrazine

Enfin, le remplacement du cycle imidazole par un dihydroimidazole permet de casser l'aromaticité du bicyclic, conduisant à des composés qui sortent du plan (composés **57** et **58**). Egalement, nous avons préparé l'homologue supérieur **59** (schéma 9).

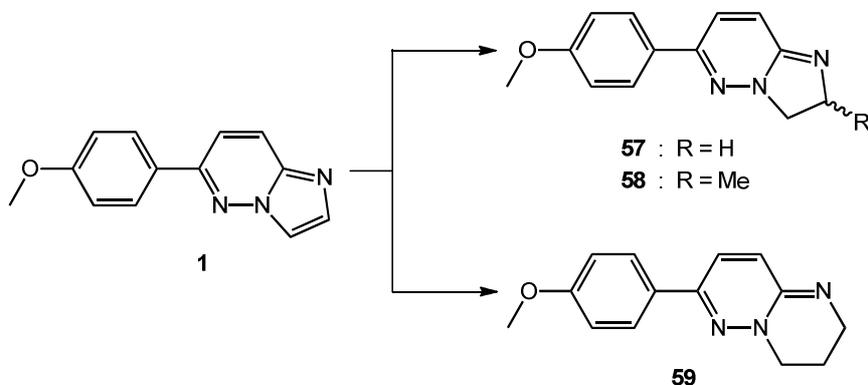


Schéma 9. Châssis isostères dihydroazino[1,2-*b*]pyridazines

D'un point de vue chimique, nos travaux mettent en jeu des méthodes métallo-catalysées permettant d'introduire de la diversité moléculaire de manière efficace et convergente. Nous avons choisi des dérivés d'imidazo[1,2-*x*]azine mono ou dihalogénés comme précurseurs de choix pour ces synthèses (schéma 10).

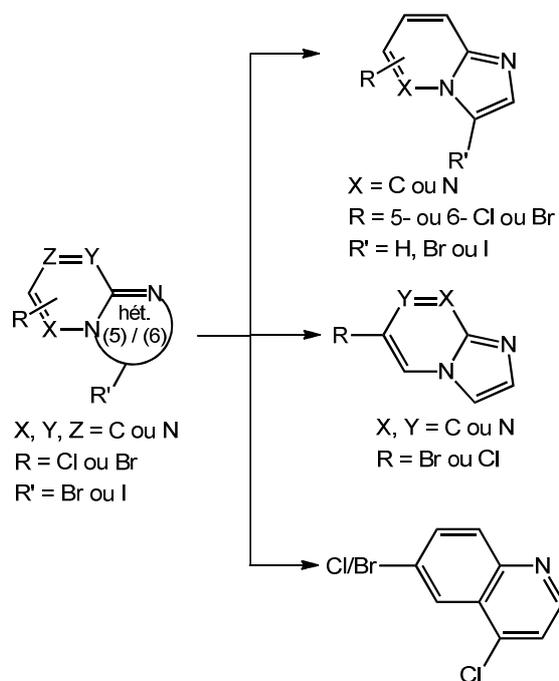


Schéma 10. Précurseurs imidazo[1,2-*x*]azines mono et dihalogénés

3. Synthèse des dérivés d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine

3.1. Synthèse des 6-aryles et 6-hétéroarylimidazo[1,2-*b*]pyridazines

Les composés **2** à **14** ont été préparés en quatre étapes au départ de la 1,2-dihydropyridazine-3,6-dione **60**. Une première étape d'activation par du POCl₃⁸³ (composé **61**) suivie d'une réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) avec de l'ammoniaque 30% conduit à la 3-amino-6-chloropyridazine **62**.⁸⁴ L'amine est ensuite engagée dans une réaction de cyclocondensation en présence de 2-chloroacétaldéhyde pour obtenir l'intermédiaire clé 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **63**.⁸⁵ Enfin, une réaction de Suzuki-Miyaura permet d'introduire de manière efficace différents acides arylboroniques (schéma 11 et tableau 5). Dans un premier temps, nous avons choisi de réaliser cette réaction aux micro-ondes en présence de Pd(PPh₃)₄ à 135 °C pendant 30 min⁸⁶ (tableau 5, méthode A). Nous avons obtenu les composés **1-7** et **11-12** avec des bons rendements compris entre 70% et 91% (entrées 1-4 et 7-11). Cependant, en présence de l'acide 2-méthoxyphénylboronique, la réaction n'a pas été totale (entrée 6). Ce manque de réactivité résulte probablement du fait d'un encombrement stérique généré par la position *ortho* du méthoxy. D'autre part, la mise en jeu des acides boroniques dérivés de pyridine dans ces mêmes conditions n'a conduit aux dérivés **13** et **14** qu'avec des rendements médiocres de 40% et 32% respectivement (entrées 12 et 13). Ceci peut être expliqué par la fragilité de ces acides boroniques vis-à-vis des températures élevées. Enfin, de manière inexplicable, la réaction en présence de l'acide 4-chlorophénylboronique a conduit au composé **8** avec un rendement faible de 28% (entrée 5). De ce fait, nous avons utilisé une deuxième méthode pour préparer ces quatre composés (tableau 5, méthode B). Cette seconde approche développée par le groupe de Yang et co.⁸⁷ met en jeu le complexe Pd(OAc)₂-XPhos dans un milieu *n*-BuOH:H₂O. Dans ces conditions et en présence de K₃PO₄ comme base, nous avons pu obtenir les composés **8**, **10**, **13** et **14** avec des rendements supérieurs à 68%. Enfin, le

⁸³Mizzoni, R.H.; Spoerri, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1873-1874

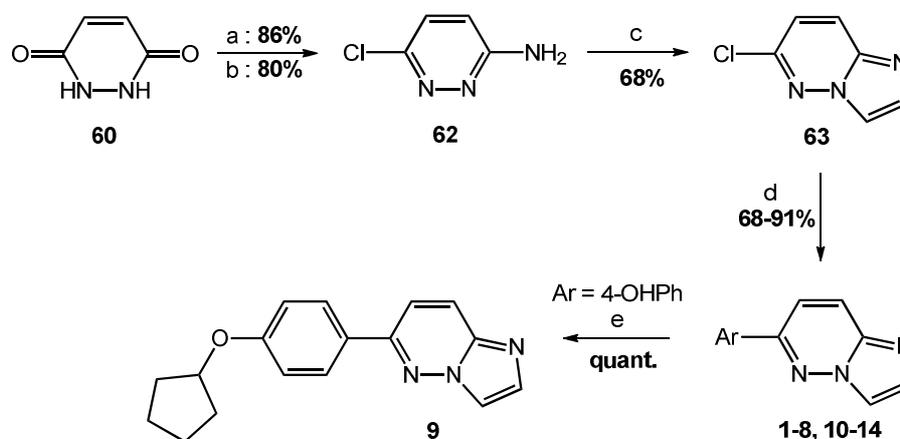
⁸⁴Liang, C. WO 2012/048259, **2012**

⁸⁵Stanovnik, B.; Tišler, M. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2739-2746

⁸⁶Ibrahim, M.A.; Blaise, E.; Lozach, O.; Szalata, C.; Schmitt, M.; El-Etrawy, A-A.; Elagawany, M.; El-Feky, S.A.; Abdel-Samii, Z.K.; Meijer, L.; Bourguignon J-J. *Synthesis* **2012**, *44*, 3216-3224

⁸⁷Yang, J.; Liu, S.; Zheng, J-F.; Zhou, J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6248-6259

composé **9** a été obtenu quantitativement après alkylation du composé **5** par du bromure de cyclopentyle⁸⁸ (schéma 11).



a) POCl_3 , 120 °C, 5 h; b) NH_4OH , 130 °C, 7 h; c) ClCH_2CHO 45% H_2O , EtOH, 92 °C, 8 h; d) méthode A ou B (cf. tableau 5); e) bromure de cyclopentyle, K_2CO_3 , DMF anh., 70 °C, 2 jours

Schéma 11. Préparation des composés 1-14 : modification de l'aryle en position 6

Entrée	Ar	Cmp	Rdt ^b (%)	
			Méthode A ^a	Méthode B ^a
1	Ph	2	76	-
2	4-MePh	3	89	-
3	4-CF ₃ Ph	6	70	-
4	4-FPh	7	81	-
5	4-ClPh	8	28	68
6	2-OMePh	10	35	81
7	3-OMePh	11	84	-
8	3,4-diOMePh	12	74	-
9	4-OMePh	1	90	-
10	3-OHPh	4	84	-
11	4-OHPh	5	91	-
12	3-pyridine	13	40	70
13	4-pyridine	14	32	73

^a Méthode A : $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mol%), Na_2CO_3 , DME:H₂O (3:1), 135 °C, 30 min, μw ; Méthode B: $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mol%), Xphos (2.4 mol%), K_3PO_4 , *n*BuOH:H₂O (4:1), 100 °C (T^{ext}), 16 h

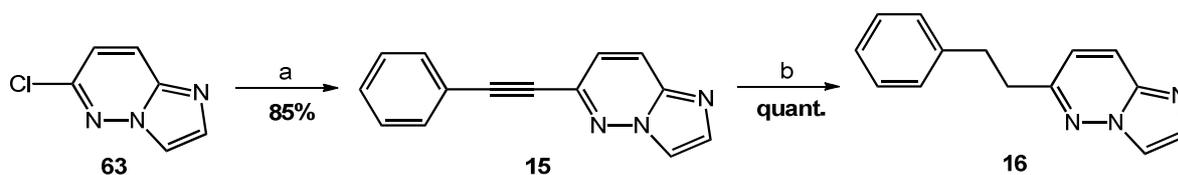
^b Rdts isolés

Tableau 5. Réaction de Suzuki-Miyaura : introduction de divers aryles en position 6

⁸⁸Gajera, J.M.; Gopalan, B.; Yadav, P.S.; Patil, S.D.; Gharat, L.A. *J. Het. Chem.* **2008**, *45*, 797-801

3.2. Synthèse d'homologues supérieurs des 6-arylimidazo[1,2-*b*]pyridazines

Comme précédemment, nous avons choisi la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **63** comme précurseur de choix pour introduire l'espaceur semi-rigide phénylacétylène par une réaction de couplage de Sonogashira. Le composé **15** a ainsi été obtenu avec un rendement de 85% après 30 min à 110°C aux micro-ondes.⁸⁶ Une seconde étape d'hydrogénation catalytique à pression atmosphérique a permis d'accéder quantitativement au composé **16** portant l'espaceur flexible (schéma 12).



a) phénylacétylène, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, TEA, MeCN anh., 110 °C, 30 min, μ w; b) H₂, Pd/C (10% masse), MeOH, PA, t.a., 8 h

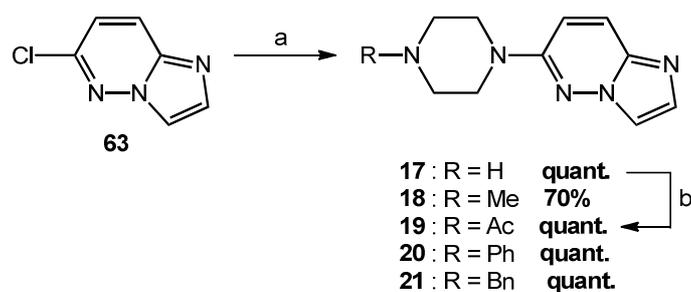
Schéma 12. Préparation des composés 15 et 16 : Introduction d'un espaceur en position 6

3.3. Synthèse des analogues 6-pipérazine imidazo[1,2-*b*]pyridazines

De même que pour la synthèse des homologues supérieurs, la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **63** a constitué l'intermédiaire clé pour accéder aux analogues 6-pipérazine diversement *N*-substitués (schéma 13, composés **17-21**). Dans un premier temps, la réaction d'*S_NAr* avec la *N*-méthylpipérazine (1.5 éq.) en présence de TEA dans l'EtOH⁸⁹ a nécessité une température de chauffe de 170 °C aux micro-ondes pour n'obtenir que 50% du produit attendu (composé **18**). C'est pourquoi nous avons réalisé la synthèse en présence d'un excès de *N*-méthylpipérazine (4 éq.) sans solvant à 150 °C pendant 45 min aux micro-ondes. Sous ces conditions, nous avons pu obtenir **18** avec un rendement de 70%. Nous avons préparé les autres dérivés de manière analogue et avons obtenu quantitativement les composés **17**, **20** et **21**. L'analogue 6-*N*-acétylpipérazine **19** a également été obtenu de manière quasi-quantitative (rdt > 95%) après acylation du composé **17** par du chlorure d'acétyle⁹⁰.

⁸⁹Ciapetti, P.; Chery-Mozziconacci, F.; Wermuth, C. G.; Ropp, S.; Morice, C.; Giethlen, B.; Leblanc, F.; Schneider, M. WO 2010/004394, **2010**

⁹⁰Itsenko, O.; Kihlberg, T.; Långström, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4356-4360

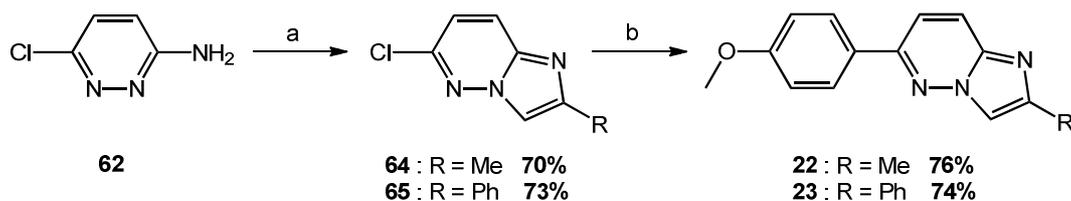


a) R-N-pipérazine, 150 °C, 45 min, μw ; b) chlorure d'acétyle, TEA, DCM, t.a., 16 h

Schéma 13. Préparation des composés 17-21 : introduction d'une pipérazine diversement N-substituée

3.4. Synthèse des dérivés d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines substitués en positions 2 et 8

Les imidazo[1,2-*b*]pyridazines 2-substituées (composés **22** et **23**) ont été préparées selon la même voie de synthèse que celle décrite précédemment (cf. § II.3.1.). Au départ de l'intermédiaire **62**, une première réaction de cyclocondensation en présence d'une halogéno-méthylcétone conduit aux dérivés 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine 2-substitués avec des rendements de l'ordre de 70% (composés **64** et **65**). Les imidazo[1,2-*b*]pyridazines **64** et **65** sont ensuite engagées dans une réaction de Suzuki-Miyaura réalisée en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ à 135 °C en 30 min aux micro-ondes (tableau 5, méthode A). Cette réaction permet d'introduire le fragment 4-méthoxyphényle pour former **22** et **23** avec des rendements supérieurs à 70% (schéma 14).

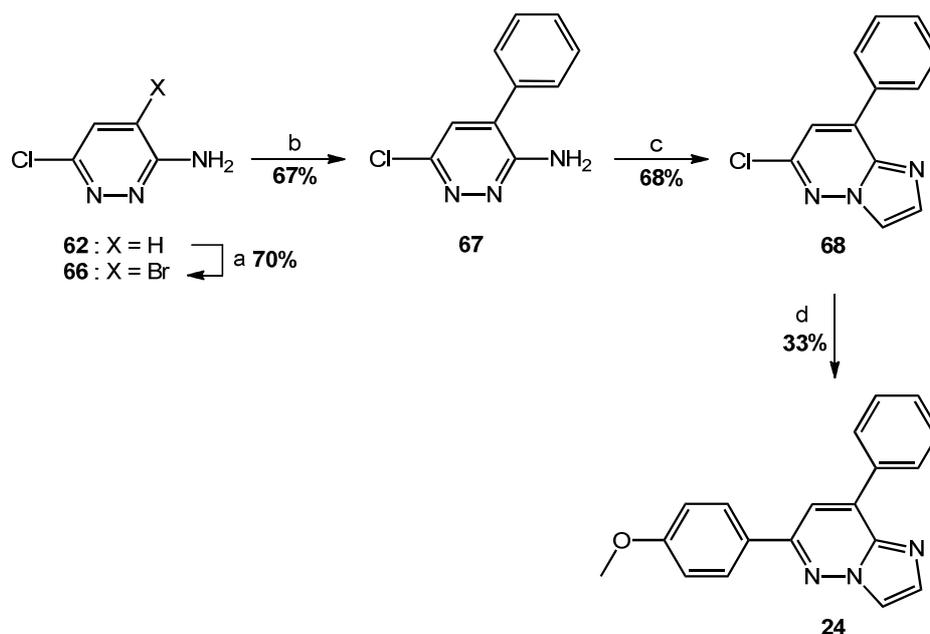


a) chloroacétone/2-bromoacétophénone, EtOH, 92 °C, 8 h; b) 4-MeOPhB(OH)₂, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mol%), Na_2CO_3 , DME:H₂O (3:1), 135 °C, 30 min, μw

Schéma 14. Préparation des imidazo[1,2-*b*]pyridazines 2-substituées 22 et 23

L'introduction du phényle en position 8 de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine a nécessité au préalable la préparation de la 3-amino-4-bromo-6-chloropyridazine **66**. Cette dernière a été

obtenue avec un rendement de 70% par action du dibrome en milieu basique.⁹¹ La réaction de Suzuki-Miyaura effectuée aux micro-ondes dans des conditions développées au laboratoire⁸⁶ conduit au dérivé 4-Ph (composé **67**) avec un rendement de 67%. Le composé **67** est ensuite condensé avec du 2-chloroacétaldéhyde pour former le dérivé imidazo[1,2-*b*]pyridazine **68**. Enfin, le fragment 4-méthoxyphényle est introduit à l'aide d'une seconde réaction de Suzuki-Miyaura avec un rendement non-optimisé de 33% (schéma 15, composé **24**).



a) Br₂, NaHCO₃, MeOH, t.a., 16 h; b) PhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄ (6 mol%), Na₂CO₃, DME:H₂O (3:1), 110 °C, 20 min, μ w; c) ClCH₂CHO 45% H₂O, EtOH, 92 °C, 8 h; d) 4-MeOPhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄ (6 mol%), Na₂CO₃, DME:H₂O (3:1), 135 °C, 30 min, μ w

Schéma 15. Préparation du composé 24 : introduction d'un groupement phényle en position 8

3.5. Synthèse des dérivés d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines substitués en position 3

L'introduction d'un groupement en position 3 des imidazo[1,2-*b*]pyridazines a été largement décrite dans la littérature.⁹²⁻⁹⁶ Les deux méthodes principales sont représentées dans le

⁹¹Pastor-Fernández, J.; Bartolomé-Nebreda, J.M.; Macdonald, G.J.; Conde-Ceide, S.; Delgado-González, O.; Constancia, G.; Vanhoof, P.; Van Gool, M.L.M.; Martín-Martín, M.L.; Alonso-de Diego, S-A.; Swinney, K.A.; Leys, C.; Weerts, G.E.E.; Wuyts, S. *US 2011/0269752 A1*, **2011**

⁹²El Akkaoui, A.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, (5), 862-871

⁹³Bouloc, N.; Large, J.M.; Smiljanic, E.; Whalley, D.; Ansell, K.H.; Edlin, C.D.; Bryans, J.S. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5294-5298

⁹⁴Xu, Y.; Brenning, G.; Kultgen, S.G.; Liu, X.; Saunders, M.; Ho, K-K. *US 2012/0058997 A1*, **2012**

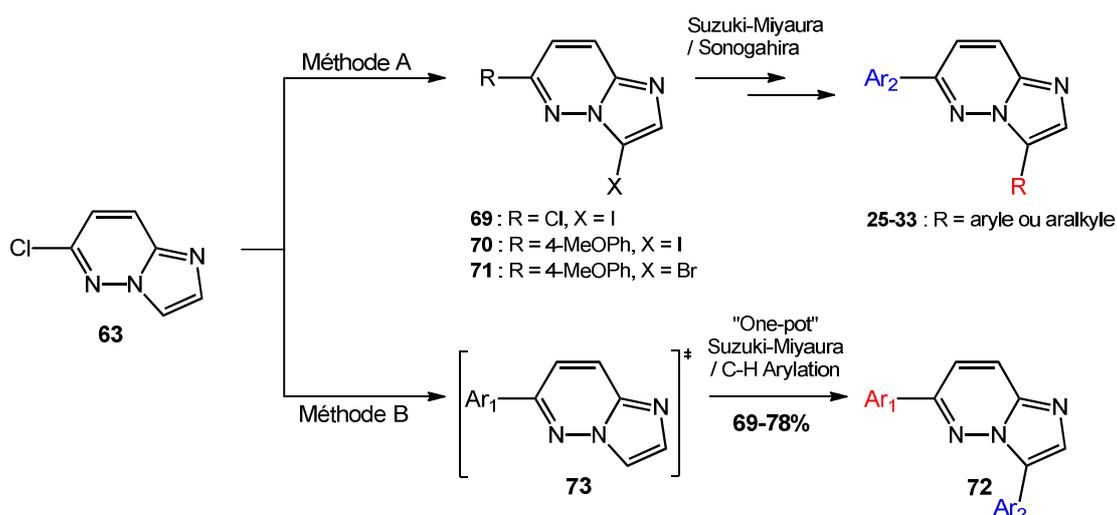
⁹⁵Enguehard-Gueiffier, C.; Musiu, S.; Henry, N.; Véron, J-B.; Mavel, S.; Neyts, J.; Leyssen, P.; Paeshuyse, J.; Gueiffier, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 448-463

schéma 16. La première méthode (méthode A) met en jeu un intermédiaire halogéné en position 3 (composés **69-71**) qui peut être soit :

- 1- engagé dans deux réactions de Suzuki-Miyaura successives permettant d'accéder aux composés 3,6-bisaryles **25-29** et aux homologues supérieurs **30** (3-benzyle) et **32** (3-styryle).
- 2- engagé dans une réaction de Suzuki suivie d'un couplage de Sonogashira permettant d'obtenir l'homologue supérieur **33** (3-phénéthyle).

La deuxième méthode (méthode B) décrite par Guillaumet et co.⁹² fait intervenir une réaction « one-pot » de Suzuki-Miyaura/arylation directe par C-H activation. Cette méthode conduit directement et de manière efficace aux composés **72** en passant par un intermédiaire 6-aryle **73**.

Au laboratoire nous avons choisi la méthode A pour la préparation de nos composés puisqu'elle permet non seulement l'accès au dérivés aryles mais aussi aux dérivés aralkyles **30**, **32** et **33**.



Méthode A : a) NIS/NBS, MeCN, 92 °C, 2 h; b) ArB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄ (6 mol%), Na₂CO₃, DME:H₂O (3:1), 110 °C, 40 min, μw; c) ArPhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄ (6 mol%), Na₂CO₃, DME:H₂O (3:1), 135 °C, 30 min, μw; d) phénylacétylène, PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%), CuI (10 mol%), TEA, MeCN anh., 80 °C, 15 min, μw

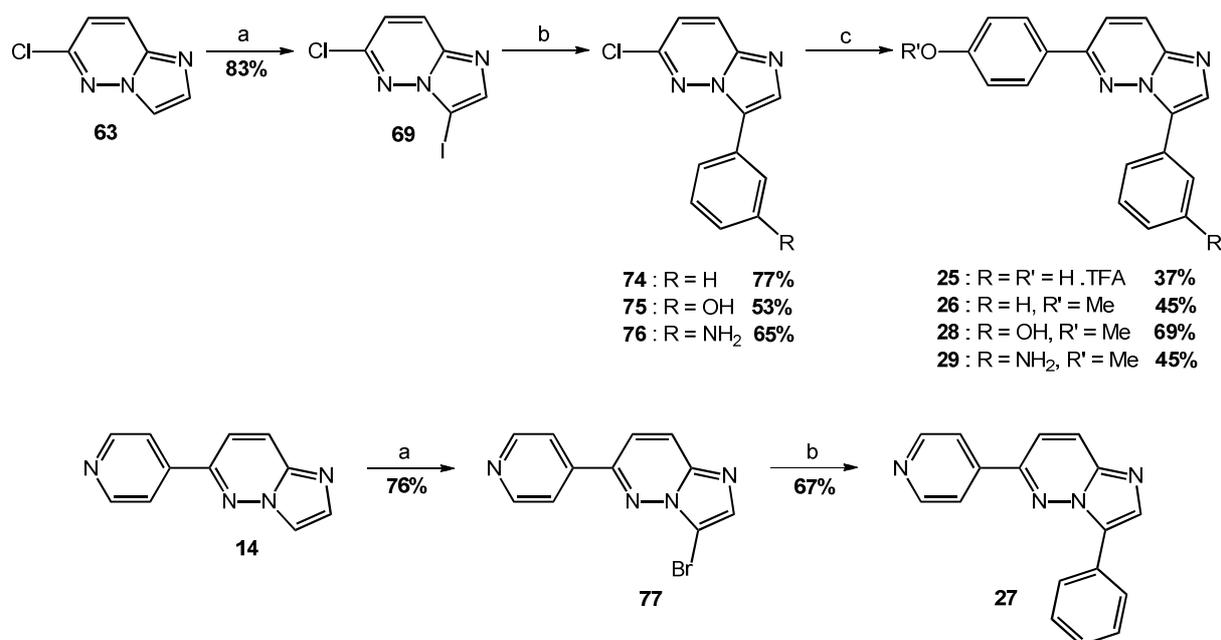
Méthode B : a) ArB(OH)₂, Pd(OAc)₂ (10 mol%), PPh₃ (20 mol%), K₂CO₃, toluène:H₂O (2:1), 140 °C, 15 min, μw; b) ArB(OH)₂, 140 °C, 2 h

Schéma 16. Méthodes conventionnelles pour l'introduction d'un aryle en position 3 de l'imidazo[1,2-b]pyridazine

⁹⁶El Akkaoui, A.; Bassoude, I.; Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7128-7138

3.5.1. Introduction d'un aromatique en position 3

Dans un premier temps, nous avons iodé sélectivement la position 3 de **63** par du NIS⁹⁶ et avons obtenu l'intermédiaire **69** avec un bon rendement de 83%. Une première réaction de couplage sur l'iode permet l'introduction régiosélective d'un phényle nu ou fonctionnalisé en position *mé*ta (composés **74-76**). La deuxième réaction de couplage permet d'insérer le second aromatique en position 6. Les composés **25**, **26**, **28** et **29** sont obtenus avec des rendements moyens compris entre 37% et 69% (rendements obtenus après chromatographie semi-préparative pour obtenir des composés analytiquement purs). Enfin, nous avons préparé le composé **27** en deux étapes par bromation sélective de la position 3⁹⁵ de **14** (rdt = 76%, composé **77**) suivie d'une réaction de Suzuki-Miyaura sur le brome pour introduire le groupement phényle (schéma 17).



a) NIS/NBS, MeCN, 92 °C, 2 h; b) ArB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄ (6 mol%), Na₂CO₃, DME:H₂O (3:1), 110 °C, 40 min, μ w;
ArPhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄ (6 mol%), Na₂CO₃, DME:H₂O (3:1), 135 °C, 30 min, μ w

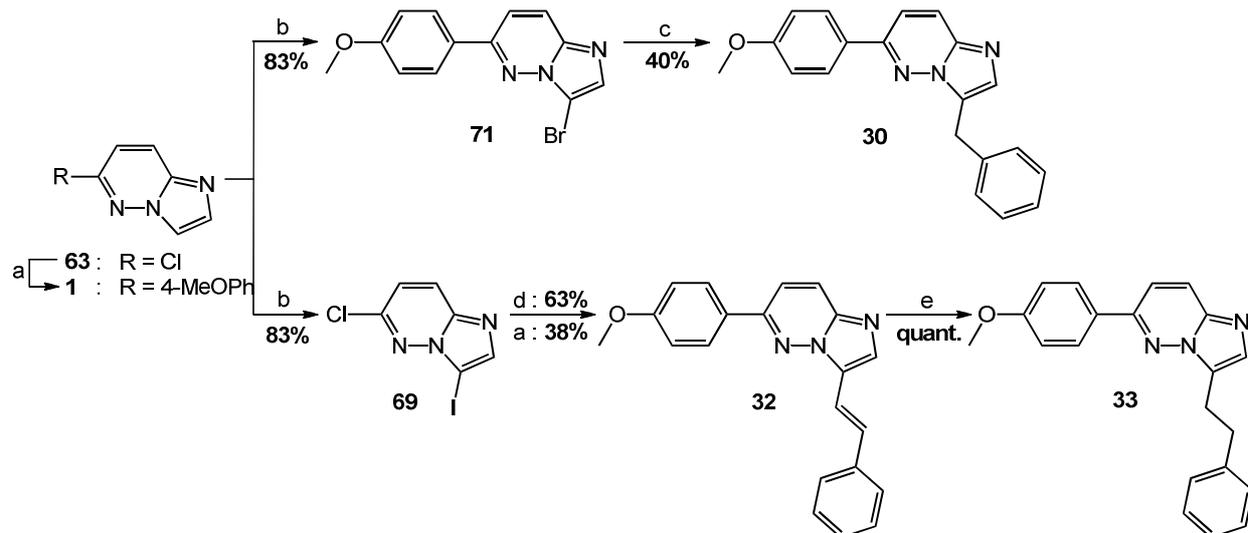
Schéma 17. Préparation des composés 25-29 : introduction d'un aryle en position 3

3.5.2. Introduction des homologues supérieurs en position 3

L'introduction du groupement benzyle a été réalisée au départ du dérivé d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine 3-bromé **71** (cf. § II.3.5.1.). La réaction de Suzuki-Miyaura mettant en jeu le *B*-

benzyl-9-BBN en présence de Pd(OAc)₂ et de SPhos⁹⁷ a permis d'isoler le composé désiré **30** avec un rendement de 40% après chromatographie semi-préparative (schéma 18).

Comme décrit dans le paragraphe II.3.5.1., la synthèse du composé 3-styryle **32** a été effectuée à l'aide de deux réactions de Suzuki-Miyaura successives au départ de la 6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-*b*]pyridazine **69**. Le dérivé saturé **33** a été obtenu quantitativement après hydrogénation catalytique du composé **32** (schéma 18).

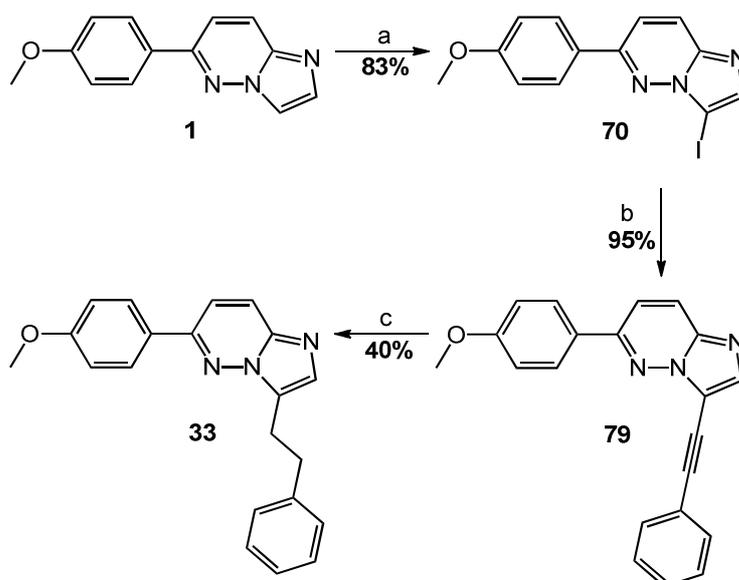


a) 4-MeOPhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄ (6 mol%), Na₂CO₃, DME:H₂O (3:1), 135 °C, 30 min, μ w; b) NIS/NBS, MeCN, 92 °C, 2 h; c) *B*-benzyl-9-BBN à 0,5 M dans le THF, Pd(OAc)₂ (5 mol%), SPhos (10 mol%), K₃PO₄, THF anh., 100 °C, 3 h; d) *trans*-2-phénylvinyloboronique, Pd(PPh₃)₄ (6 mol%), Na₂CO₃, DME:H₂O (3:1), 110 °C, 40 min, μ w; e) H₂, Pd/C, MeOH, PA, t.a., 8 h

Schéma 18. Préparation des homologues supérieurs **30**, **32** et **33**

Une autre manière de synthétiser le composé 3-phénéthyle **33** consiste à passer par une réaction de couplage de Sonogashira. Au départ de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine 3-iodé **70**, la réaction réalisée aux micro-ondes en présence de phénylacétylène, de PdCl₂(PPh₃)₂ et de CuI⁸⁶ conduit à l'alcyne **79** avec un rendement quasi-quantitatif de 95%. Enfin, une dernière étape d'hydrogénation catalytique à pression atmosphérique conduit au dérivé attendu **33** avec un rendement non-optimisé de 40% (schéma 19).

⁹⁷Flaherty, A.; Trunkfield, A.; Barton, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4975-4978



a) NIS, MeCN, 92 °C, 2 h; b) phénylacétylène, PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%), CuI (10 mol%), TEA, MeCN anh., 80 °C, 15 min, μ w; c) H₂, Pd/C, MeOH, PA, t.a., 8 h

Schéma 19. Préparation de l'homologue supérieur 33 : passage par un intermédiaire alcyne

3.5.3. Introduction d'un groupement α -hydroxybenzyle en position 3

Pour augmenter nos chances d'établir une interaction additionnelle en position 3 du hit imidazo[1,2-*b*]pyridazine **1**, nous avons préparé les composés **35**, **36** et **37** portant un groupement α -hydroxybenzyle en position 3 de l'imidazole (schéma 20).

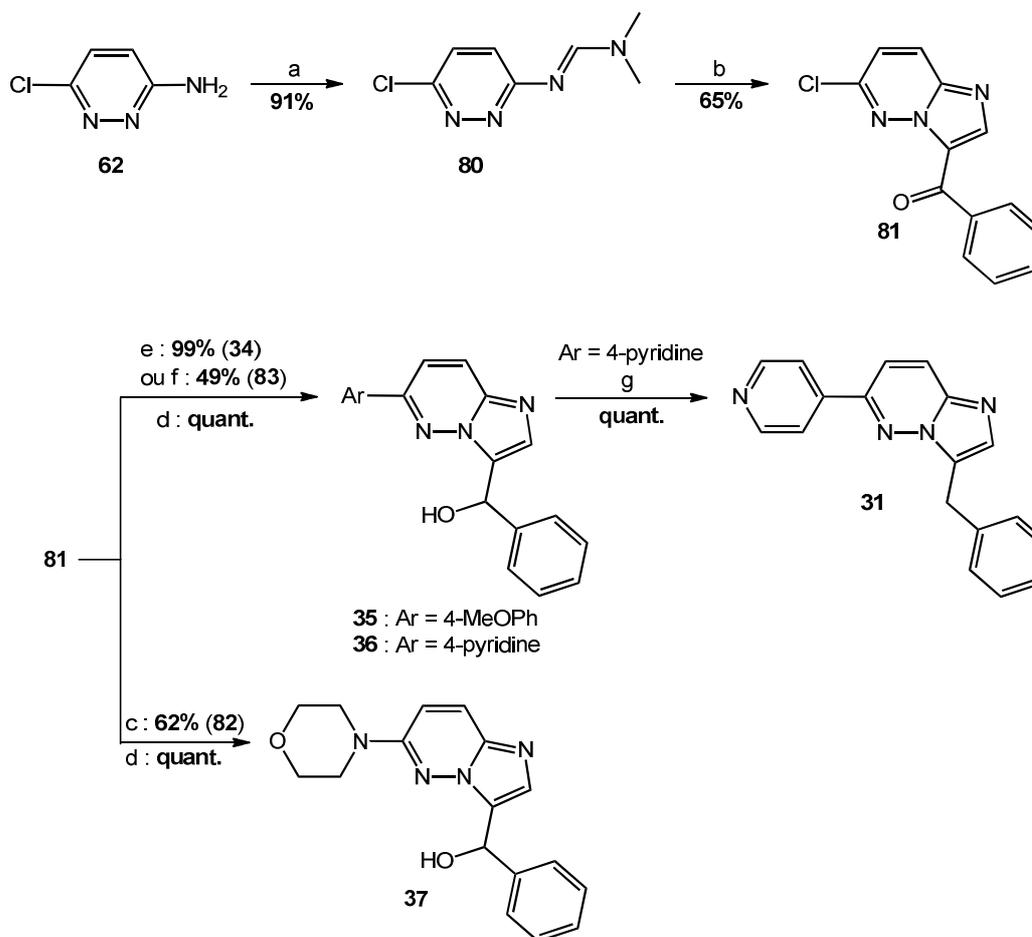
Toujours au départ de la 3-amino-6-chloropyridazine **62**, une première réaction avec le *N,N*-diméthylformamide diméthyl acétal à reflux⁹⁸ conduit à la base de Schiff correspondante **80** avec un très bon rendement de 91%. Ce composé est ensuite mis en réaction avec la 2-bromoacétophénone dans le DMF anh.⁹⁹ pour former **81** avec un rendement de 65%. Le dérivé 3-benzoylé **81** a constitué notre précurseur de choix pour introduire par S_NAr un groupement solubilisant telle que la morpholine⁸⁹ (composé **82**), mais également, pour introduire un aryle⁸⁶ (composé **34**) ou un hétéroaryle⁸⁷ (composé **83**) par une réaction de Suzuki-Miyaura. Enfin, une dernière étape de réduction par du NaBH₄ dans le MeOH à t.a.¹⁰⁰ a permis d'obtenir quantitativement les composés désirés 3- α -hydroxybenzyle **35**, **36** et **37**. Finalement, le composé **36** permet d'accéder au composé **31** par une réaction de réduction

⁹⁸Zupan, M.; Stanovnik, B.; Tišler, M. Pyridazines. LI. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2960-2962

⁹⁹Pevarello, P.; Garcia Collaazo, A.M.; Rodriguez Hergueta, A.; Saluste, C-G.P.; Ramos Lima, F.J.; Gonzales Cantalapiedra, E.; Oyarzabal Santamarina, J. WO 2009/060197 A1, **2009**

¹⁰⁰Furet, P.; McCarthy, C.; Schopfer, J.; Spanka, C.; Stang, M.; Stauffer, F. WO 2009/106577 A1, **2009**

en présence de triéthylsilane dans le TFA avec un rendement quantitatif (schéma 20). Cette réaction constitue une alternative à la réaction de Suzuki-Miyaura (cf. § II.3.5.2.).



a) *N,N*-diméthylformamide diméthyl acétal, 115 °C, 16 h; b) 2-bromoacétophénone, DMF anh., 140 °C, 4 h; c) morpholine, TEA, EtOH, 150 °C, 1 h, μw ; d) NaBH_4 , MeOH, t.a., 1 h; e) 4-MeOPhB(OH)₂, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mol%), Na_2CO_3 , DME:H₂O (3:1), 135 °C, 30 min, μw ; f) 4-pyridineB(OH)₂, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mol%), Xphos (2.4 mol%), K_3PO_4 , *n*BuOH:H₂O (4:1), 100 °C (T^{ext}), 16 h; g) Et_3SiH , TFA, t.a., 3 h

Schéma 20. Préparation des composés 31, 35, 36 et 37 : introduction d'un groupement α -hydroxybenzyle en position 3 ou sa forme réduite benzyle

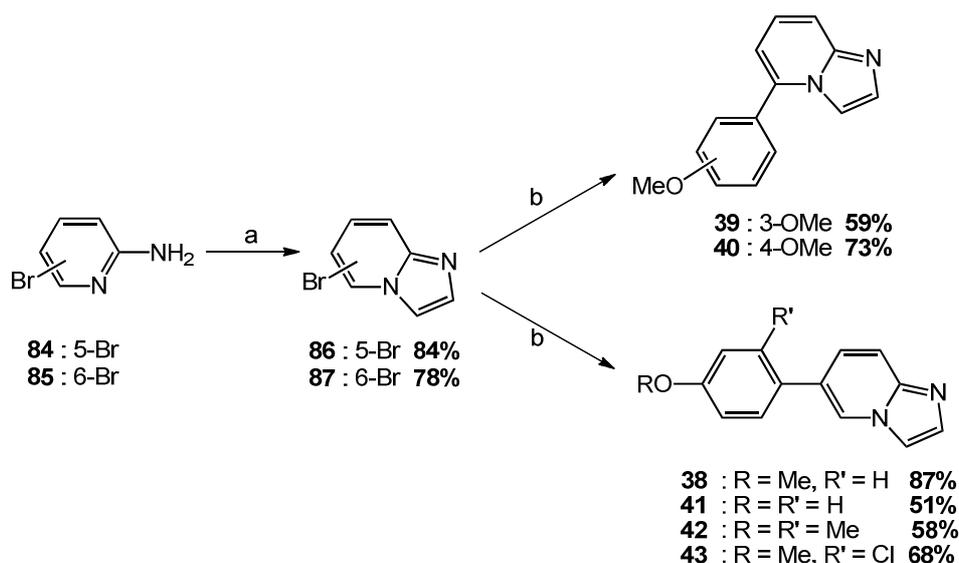
4. Synthèse des dérivés d'imidazo[1,2-*a*]pyridine

4.1. Synthèse des 5- et 6-arylimidazo[1,2-*a*]pyridines

Afin d'évaluer l'influence qu'a l'azote *N*₅ du châssis imidazo[1,2-*b*]pyridazine sur l'activité de la molécule, nous l'avons supprimé et préparé le composé **38** imidazo[1,2-*a*]pyridine. Nous avons également modifié la nature de l'aryle en position 6 (composé **41**) et avons introduit des aryles doublement fonctionnalisés : 6-(4-méthoxy-2-méthylphényl) **42** et 6-(2-chloro-4-méthoxyphényl) **43**. Finalement, nous avons déplacé le fragment 4-méthoxyphényle de la

position 6 vers la position 5 et préparé les composés 5-(3-méthoxyphényle) **39** et 5-(4-méthoxyphényle) **40** (schéma 21).

L'ensemble de ces composés a été synthétisé en 2 étapes. Une première réaction de cyclocondensation avec le 2-chloroacétaldéhyde conduit aux composés 5-bromo **86** et 6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine **87** avec des rendements de 84% et 78% respectivement.¹⁰¹ L'insertion des divers aryles se fait dans un deuxième temps par une réaction de Suzuki-Miyaura pour former les composés attendus **38-43** avec des rendements compris entre 51% et 87%.



a) ClCH₂CHO 45% H₂O, EtOH, 92 °C, 8 h; b) ArPhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄ (6 mol%), Na₂CO₃, DME:H₂O (3:1), 135 °C, 30 min, μ w

Schéma 21. Préparation des composés 38-43: introduction d'un aryle en position 5 ou 6 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine

4.2. Synthèse des dérivés d'imidazo[1,2-*a*]pyridines substitués en position 3

4.2.1. Introduction d'une chaîne propyle fonctionnalisée en position 3

Toujours dans le but d'établir de nouvelles interactions avec la protéine, nous avons choisi d'introduire en position 3 du bicyclic imidazo[1,2-*a*]pyridine un espaceur flexible (chaîne propyle) portant un groupement fonctionnel (-OH/-NHAc/amines cycliques) en bout de chaîne. Nous avons préparé les composés **44** (3-propanol) et **45** (3-propylacétamide) selon une synthèse en quatre étapes au départ de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine **38**. Les composés **46** (3-

¹⁰¹Gueiffier, A.; Mavel, S.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J.C.; Witvrouw, M.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Chapat, J.P. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5108-5112

(pipéridin-1-yl)propyl) et **47** (3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl) sont issus de la même synthèse, avec deux étapes supplémentaires au départ du précurseur **44** (schéma 22).

Nous avons débuté par une iodation sélective de la position 3 de l'imidazole.⁹⁶ Le composé **88** ainsi obtenu (rdt = 79%) est engagé dans une réaction de couplage de Sonogashira avec du PdCl₂(PPh₃)₂ et du CuI dans un mélange TEA:DMF (1:1) en 1 h à t.a.⁹⁶ Cette réaction nous a permis d'insérer sur l'iode les fragments prop-2-yn-1-ol (composé **89**) et *N*-(prop-2-yn-1-yl)acétamide (composé **90**) avec des rendements de 83% et 61% respectivement. Une troisième étape de réduction de la triple liaison par hydrogénation catalytique à 60 psi de pression conduit aux composés **44** et **45** avec des rendements quasi-quantitatifs. Après une étape d'activation de **44** par du chlorure de mésyle dans le DCM à 0 °C¹⁰² (rdt = 88%), le composé **91** est mis en jeu dans une réaction de substitution nucléophile d'ordre 2 (S_N2) avec la pipéridine et la *N*-méthylpipérazine pour former **46** et **47** avec 96% et 27% de rendement respectivement.¹⁰³ Pour ce dernier composé (**47**), nous sommes heurtés à des problèmes de purification par flash chromatographie inverse, et la réaction n'a pas été répétée au laboratoire.

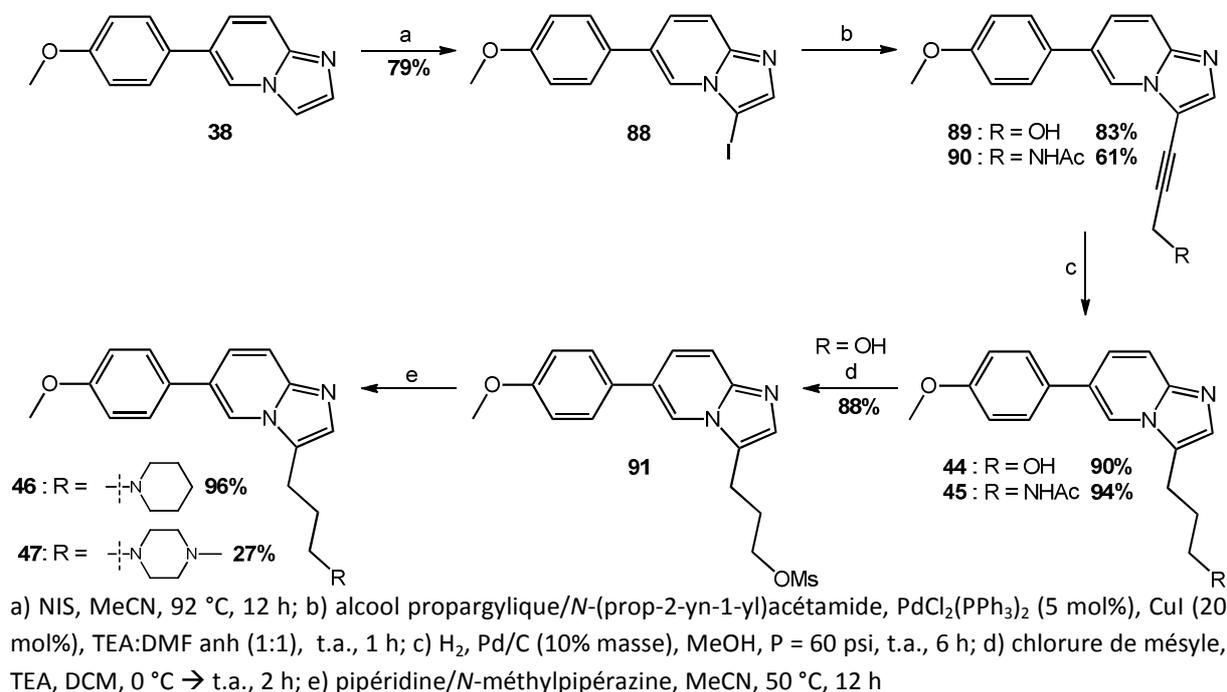


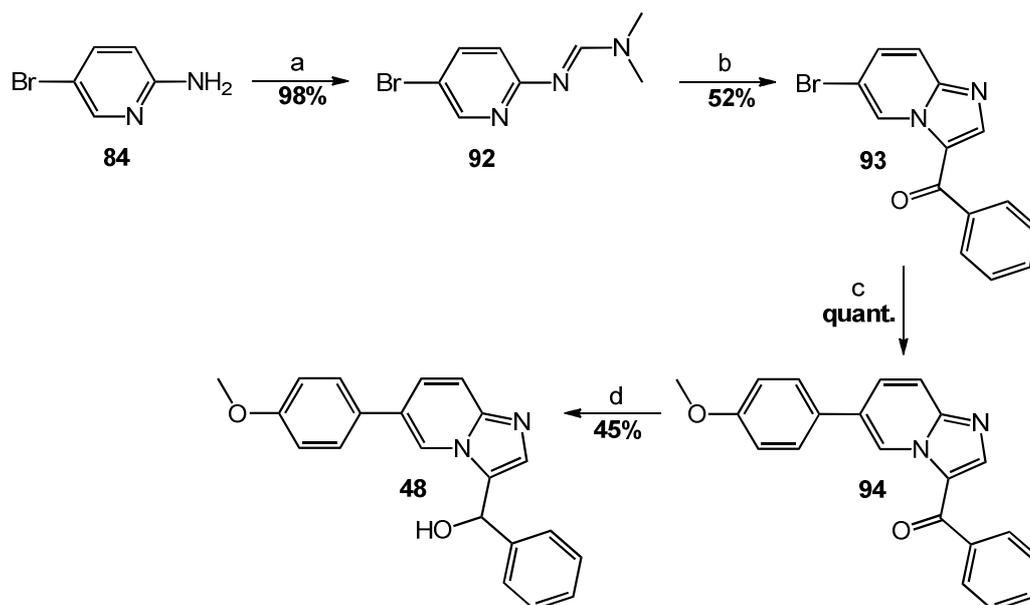
Schéma 22. Préparation des composés 44-47: introduction d'une chaîne propyle fonctionnalisée en position 3 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine

¹⁰²Baek, D.J.; MacRitchie, N.; Anthony, N.G.; Mackay, S.P.; Pyne, S.; Pyne, N.J.; Bittman, R. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9310-9327

¹⁰³Barluenga, J.; Fananas, F. J.; Sanz, R.; Marcos, C.; Ignacio, J. M. *Chem. Commun.* **2005**, *7*, 933-935

4.2.2. Introduction d'un groupement α -hydroxybenzyle en position 3

Pour préparer le composé 3- α -hydroxybenzyle **48**, nous avons suivi la même stratégie de synthèse que celle permettant d'obtenir les dérivés de 3- α -hydroxybenzylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **35-37** (cf § II.3.5.3.). La première étape de réaction de **84** avec le *N,N*-diméthylformamide diméthyl acétal permet d'obtenir la base de Schiff **92** avec un rendement quasi-quantitatif. Suivie par une réaction de condensation avec la 2-bromoacétophénone à 140 °C pendant 4 h, nous obtenons l'intermédiaire **93** avec un rendement acceptable de 52%. La réaction de Suzuki-Miyaura réalisée sans ligand avec du Pd(OAc)₂ en présence de KF dans le MeOH¹⁰⁴ permet d'introduire quantitativement le fragment 6-(4-méthoxyphényl) (**94**). Enfin, la réduction du groupement benzoyle par du NaBH₄ dans le MeOH à t.a. conduit au composé **48** avec un rendement de 45% (schéma 23).



a) *N,N*-diméthylformamide diméthyl acétal, 115 °C, 16 h; b) 2-bromoacétophénone, DMF anh., 140 °C, 4 h; c) 4-MeOPhB(OH)₂, Pd(OAc)₂ (5 mol%), KF, MeOH, 120 °C, 20 min, μ w; d) NaBH₄, MeOH, t.a., 1 h

Schéma 23. Préparation du composé 48 : introduction d'un groupement α -hydroxybenzyle en position 3

¹⁰⁴Colombo, M; Giglio, M.; Peretto, I. *J. Het. Chem.* **2008**, *45*, 1077-1081

4.2.3. Introduction d'une amine en position 3

a. Rappels bibliographiques

La réaction de Buchwald-Hartwig au départ de la 3-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine **95** pourrait constituer une méthode de choix pour introduire différentes amines en position 3 de l'imidazole. Cependant, très peu de données ont été décrites dans la littérature. Alors que les halogénures de thiophène, furane ou indoles ont été utilisés avec succès, les halogénures d'imidazole et pyrazole restent un véritable challenge.¹⁰⁵ Cependant, très récemment, l'équipe de S. Buchwald a utilisé l'AdBrettPhos, une phosphine bisarylée encombrée et riche en électrons pour l'introduction directe d'un amide primaire **96a-c** sur une 3-bromoimidazo[1,2-*x*]azine **97a-c** (schéma 24).¹⁰⁶

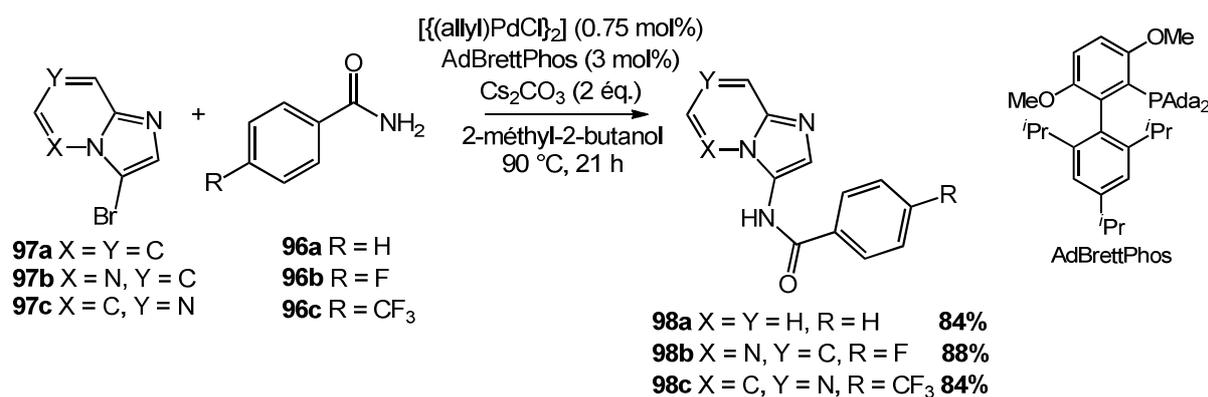


Schéma 24. Introduction d'un amide en position 3 d'une imidazo[1,2-*x*]azine

Parallèlement à ce travail, le groupe de M. Ferrer a utilisé en 2013 la réaction d'Ullmann pour l'introduction d'un amide cyclique secondaire.¹⁰⁷ En présence de TMEDA et de CuI, cette réaction a conduit au produit attendu avec un rendement médiocre de 14% (schéma 25).

¹⁰⁵ a) Maiti, D.; Fors, B. P.; Henderson, J. L.; Nakamura, Y.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 57-68; b) Hooper, M. W.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2003**, 22, 3394-3403

¹⁰⁶ Su, M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4710-4713

¹⁰⁷ Ferrer, M.; Roberts, R. S.; Sevilla, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4821-4825

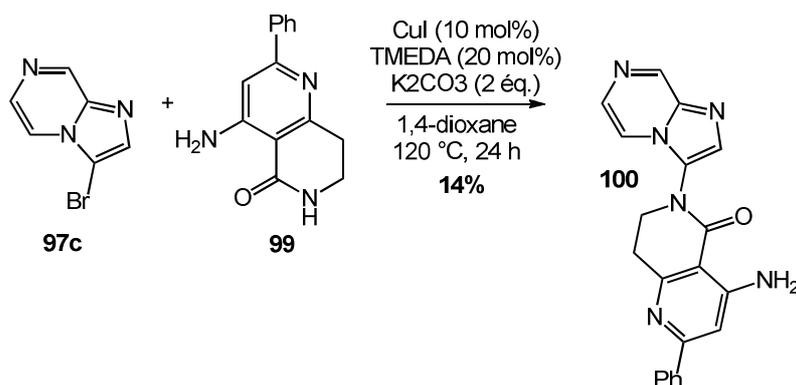


Schéma 25. Introduction d'un amide cyclique en position 3 d'une imidazo[1,2-*a*]pyridine

b. Travaux personnels au départ des imidazo[1,2-*a*]pyridines

Au laboratoire, nous avons tenté d'introduire un groupement *tert*-butylcarbamate sur la 3-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine **95**. Ce dérivé NHBoc **101** pourrait constituer un intermédiaire de choix pour la fonctionnalisation de la position 3 (composés **49-51**) comme l'illustre le schéma 26.

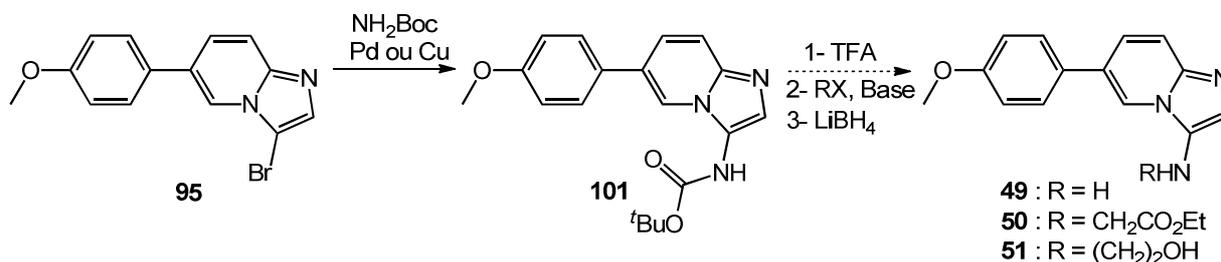
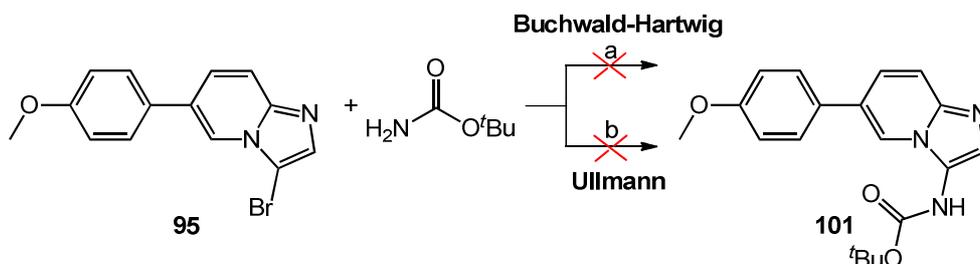


Schéma 26. Introduction d'un *tert*-butylcarbamate en position 3

Cependant, dans les mêmes conditions que celles décrites par S. Buchwald^{105a}, nous n'avons pas obtenu le produit attendu **101**. En plus du produit de départ **95**, nous avons observé la formation du produit débromé **38** dans un rapport 4:1. Ce résultat atteste d'une transmétallation lente au cours de la réaction. Un résultat identique a été observé dans les conditions d'Ullmann décrite par Ferrer¹⁰⁷ (schéma 27).



a) $[[\text{allyl}]\text{PdCl}]_2$ (0.75 mol%), AdBrettPhos (3 mol%), Cs_2CO_3 (2 éq.), 2-méthyl-2-butanol, 90 °C, 21 h

b) CuI (10 mol%), TMEDA (20 mol%), K_2CO_3 (2 éq.), 1,4-dioxane, 120 °C, 24 h

Schéma 27. Introduction d'un *tert*-butylcarbamate en position 3

Compte tenu de ces résultats, nous nous sommes orientés vers les méthodes plus conventionnelles de la littérature (schéma 28, méthodes A et B).

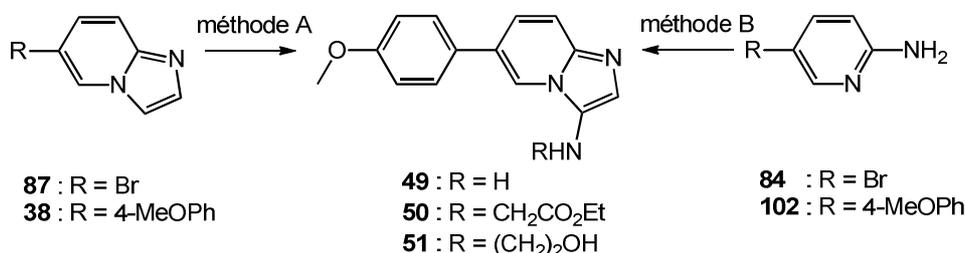


Schéma 28. Méthodes conventionnelles pour l'introduction d'une amine en position 3

La méthode A consiste en l'introduction d'une amine en position 3 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine déjà construite. L'approche se résume à une nitration régiosélective en position 3 de l'imidazole, suivie d'une réduction du groupement nitro par hydrogénation catalytique. Au départ du composé **38**, la réaction n'a pas conduit au dérivé 3-nitro **103** attendu mais au composé identifié par RMN ^1H comme le dérivé tri-nitro **104** (schéma 29).

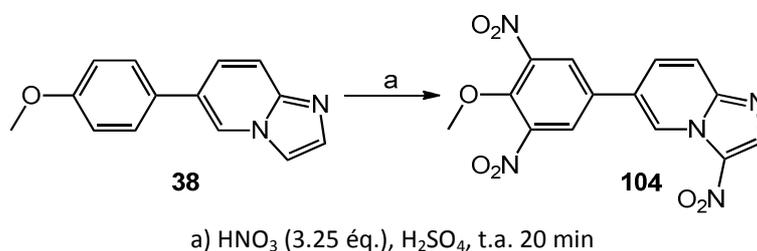
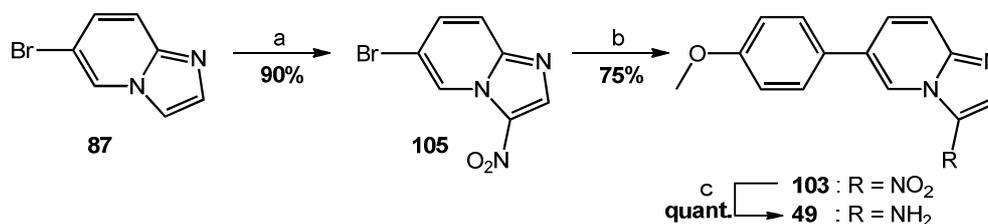


Schéma 29. Introduction d'un groupement nitro en position 3

En revanche, cette même réaction réalisée au départ du composé 6-bromo **87**, a permis d'obtenir le composé 3-nitro **105** avec un très bon rendement de 90%. Une seconde étape de réaction de Suzuki-Miyaura permet d'introduire le 4-méthoxyphényle (rdt = 75%

composé **103**). La réduction du nitro en amine a été effectuée à l'aide du couple réducteur Sn/HCl, conduisant au composé **49** de manière quantitative (schéma 30). Cependant, ce composé s'est avéré instable lors de la purification par phase inverse (milieu H₂O+0.05% TFA/MeOH) pour l'obtention d'un produit analytiquement pur. De manière surprenante, nous avons observé par HPLC la formation d'un produit secondaire **106** (~15%) présentant un temps de rétention $t_R = 3.13$ contre 2.52 pour le produit attendu **49**. L'identification de **106** sera discutée plus loin (cf § schéma 34).

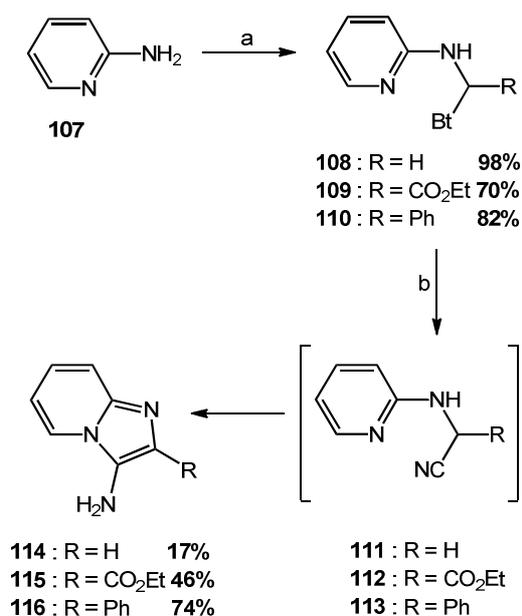


a) HNO₃ (3.25 éq.), H₂SO₄, t.a. 20 min; b) 4-MeOB(OH)₂ (1 éq.), Pd(OAc)₂ (2 mol%), SPhos (4 mol%), K₂CO₃ (2 éq.), MeCN:H₂O (5:1), 105 °C, 16 h; c) Sn (5 éq.), HCl 6M H₂O (10 éq.), EtOH, 80 °C, 1 h30

Schéma 30. Préparation du dérivé 3-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridine 49

La méthode B repose sur l'introduction de substituants en position 2 et/ou 3 de l'imidazole lors de la formation du bicycle imidazo[1,2-*a*]pyridine. Au laboratoire, le Dr. Jean-Luc Moutou¹⁰⁸ avait notamment utilisé le benzotriazole comme auxiliaire de synthèse pour l'obtention d'intermédiaires stables *N*-(1-benzotriazol-1-yl) **108-110** dérivant de l'addition de l'amidine **107** sur un aldéhyde (schéma 31). L'action du cyanure de potassium sur les composés **108**, **109** et **110** a permis la formation des 3-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines **114-116** avec des rendements compris entre 17% et 74% selon la nature du substituant en position 2 l'imidazole.

¹⁰⁸Moutou, J.L.; Schmitt, M.; Collot, V.; Bourguignon J.J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1787-1790



a) Méthode A (composés **108** et **110**) : aldéhyde (1.2 équ.), benzotriazole (1 équ.), EtOH, t.a., 5-12 h; Méthode B (composé **109**) : aldéhyde (1.2 équ.), benzotriazole (1 équ.), THF, t.a. 19 h ; b) KCN, EtOH, t.a.

Schéma 31. Préparation des dérivés d'imidazo[1,2-*a*]pyridine 2,3-disubstitués 114-116

D'un point de vue mécanistique il y a d'abord substitution nucléophile du benzotriazole par le cyanure. Les intermédiaires cyano **111**, **112** et **113** sont ensuite impliqués dans une réaction de cyclocondensation de par le caractère nucléophile de l'azote annulaire, conduisant aux dérivés de 3-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridine **114-116**.

Dans les années 2000, plusieurs groupes ont développé des réactions multicomposantes de type Ugi,¹⁰⁹ permettant d'obtenir en une seule étape des 3-aminoimidazohétérocycles comme illustré dans le schéma 32.

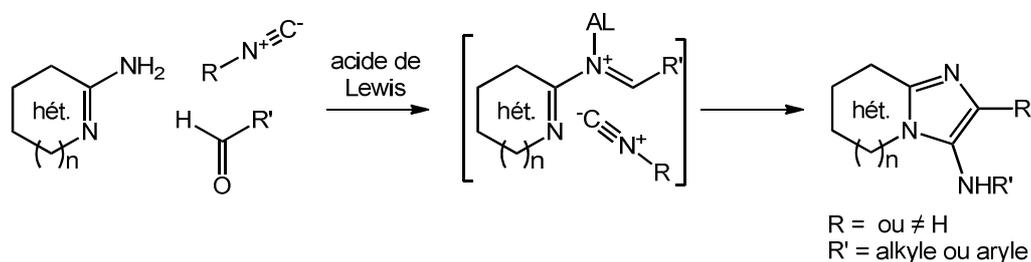


Schéma 32. Préparation des aminoimidazohétérocycles 2,3-di-substitués par réaction multicomposante de type Ugi

¹⁰⁹Lyon, M. A.; Kercher T. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4989-4992

Cette synthèse met en jeu un dérivé d'aminohétérocycle avec un aldéhyde en présence d'un isonitrile substitué et d'un acide Lewis (ZnBr_2 ,¹¹⁰ MgCl_2 ,¹¹¹ ou $p\text{-TsOH}$ ¹¹²). En 2004, une alternative a consisté à reproduire cette réaction multicomposante mais sans acide de Lewis.¹⁰⁹ Cette variante met en jeu l'acide glyoxylique supporté ou en solution comme équivalent du formaldéhyde et conduit aux imidazohétérocycles non substitués en position 2 après une étape de décarboxylation spontanée (schéma 33).

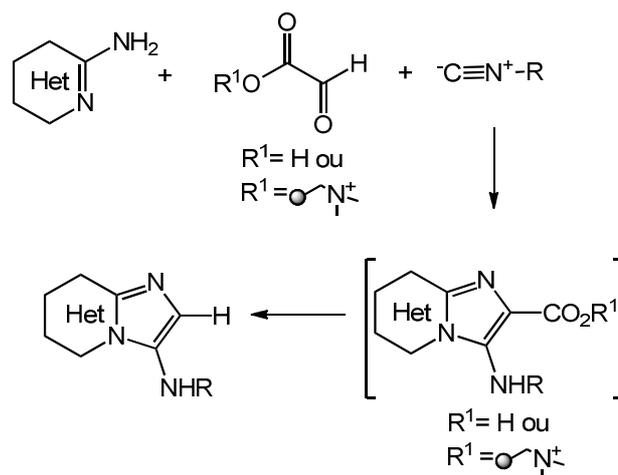


Schéma 33. Préparation des 3-aminoimidazohétérocycles par réaction multicomposante

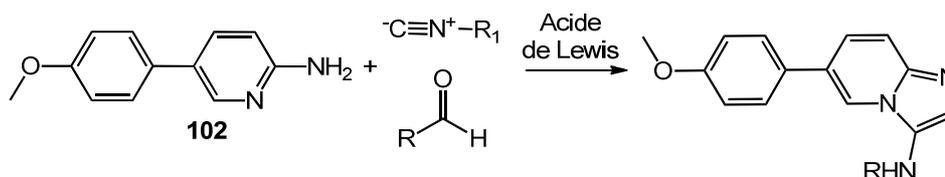
c. Travaux personnels au départ des 2-aminopyridines

Au départ de la 2-aminopyridine **102**, deux conditions différentes ont été utilisées pour la réaction multicomposante (tableau 6). L'utilisation de MgCl_2 en présence de *tert*-butylisonitrile conduit à l'imidazo[1,2-*a*]pyridine **117** avec un rendement de 60% (entrée 1). Au départ de l'isocynoacétate d'éthyle, ces mêmes conditions n'ont permis d'isoler **50** qu'avec un rendement modeste de 27% (entrée 2). On obtient un rendement similaire (rdt = 31%) en effectuant la réaction avec l'acide glyoxylique (entrée 3, composé **118**). Cependant bien que les rendements restent faibles au départ de l'isonitrile dérivé de glycine, cette réaction reste intéressante 1) par sa rapidité (1 seule étape), 2) par la mise en jeu de réactifs peu onéreux et 3) par la grande diversité des isonitriles commerciaux.

¹¹⁰Katritzky, A. R.; Xu, Y.J.; Tu, H. J. *J. Org. Chem. Notes* **2003**, *68*, 4935-4937

¹¹¹DiMauro, E. F.; Kennedy, J. M. *J. Org. Chem. Note* **2007**, *72*, 1013-1016

¹¹²Tyagi, V.; Khan, S.; Bajpai, V.; Gauniyal, H. M.; Kumar, B.; Chauhan, P. M. S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1414-1421



Entrée	Cmp	R	Acide de Lewis	T° (°C)	temps	Rdt (%)
1	117	^t Bu	MgCl ₂	160	20 min	60
2	50	CH ₂ CO ₂ Et	MgCl ₂	160	40 min	27
3	118	CH ₂ CO ₂ Et	-	25	20 h	31

Tableau 6. Réaction multicomposante

La déprotection du groupement *tert*-butyle (composé **117**) a été étudiée (schéma 34). A température ambiante, dans un milieu DCM:TFA (1:1), aucune réaction n'a été observée après 24 h. En revanche, lorsque la réaction est effectuée à 100 °C 5 min aux micro-ondes, nous observons une disparition totale du produit de départ et la formation de deux nouveaux composés dans un ratio 6:1. Le produit minoritaire a été identifié comme le composé 3-NH₂ **49** attendu. Le produit majoritaire quant à lui correspond au composé **106** obtenu précédemment, lors de la purification du composé **49** par flash chromatographie en phase inverse (cf § schéma 30). Ce composé présente une masse de 335 g.mol⁻¹ et n'est autre que le dérivé acylé de **49**. Une manière d'éviter cette acylation serait d'effectuer la déprotection du *tert*-butyle en milieu HCl.

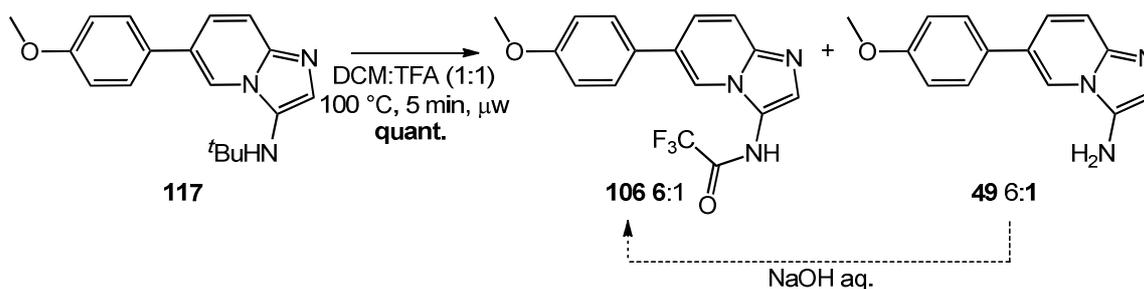


Schéma 34. Déprotection du groupement *tert*-butyle

Nous avons effectué la réduction du dérivé **50** à l'aide de LiBH₄. Cette réaction a permis d'isoler le composé aminoalcool **51** avec un bon rendement de 86% (schéma 35).

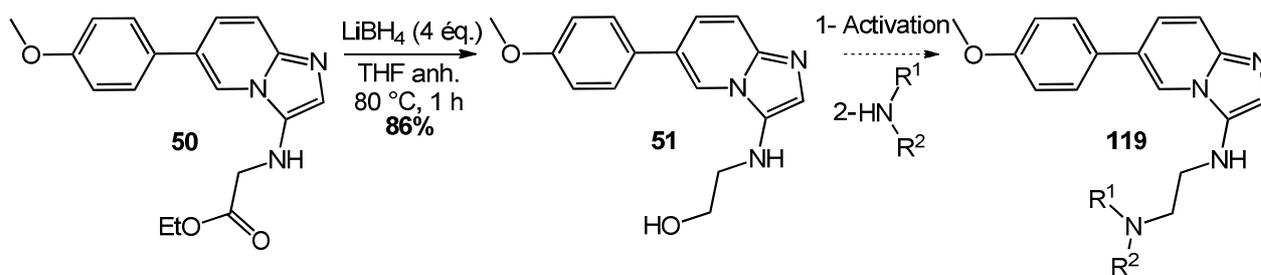


Schéma 35. Réduction du composé 50

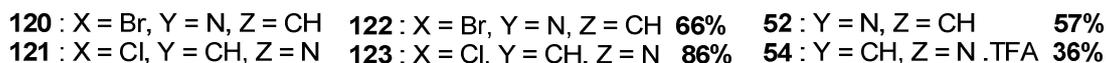
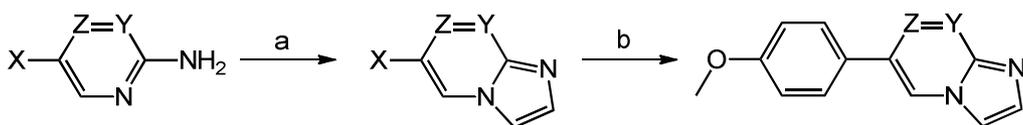
Ce composé pourrait constituer une plateforme intéressante pour introduire diverses amines (composé **119**) et de ce fait, permettre une interaction additionnelle avec la protéine kinase. Enfin, cette stratégie pourrait également être réalisée au départ d'autres isonitriles dérivés d'acides aminés commerciaux ou facile d'accès, conduisant à l'introduction de substituants chiraux.

5. Synthèse des autres isostères d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines

5.1. Synthèse des dérivés isostères imidazo[1,2-*a*]pyrimidine et dérivé isostère imidazo[1,2-*a*]pyrazine

Afin de mettre en évidence une éventuelle interaction de type accepteur de liaison hydrogène avec la protéine, nous avons déplacé l'azote N_5 vers les positions 7 (composés **52** et **53**) et 8 (composé **54**).

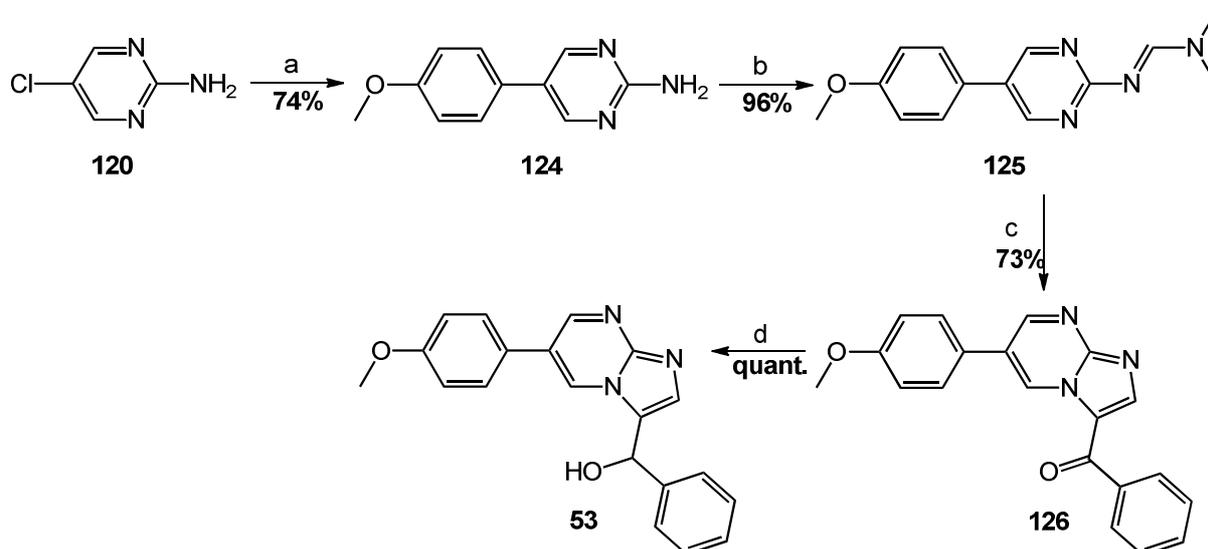
Au départ des 2-amino-5-bromopyrimidine **120** et 2-amino-5-chloropyrazine **121**, la réaction de cyclocondensation avec le 2-chloroacétaldéhyde conduit aux composés **122** et **123** avec des rendements de 66% et 86% respectivement. Le fragment 4-méthoxyphényle est ensuite introduit en position 6 du bicyclic par une réaction de Suzuki-Miyaura en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ dans un mélange DME: H_2O . On obtient les isostères **52** et **54** avec des rendements compris entre 36% et 57% (schéma 36).



a) 2-chloroacétaldéhyde 45% H₂O, EtOH, 92 °C, 8 h; b) 4-MeOPhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄ (6 mol%), Na₂CO₃, DME:H₂O (3:1), 135 °C, 30 min, μ w

Schéma 36. Préparation des isostères imidazo[1,2-*a*]pyrimidine **52** et imidazo[1,2-*a*]pyrazine **54**

Nous avons également introduit un groupement α -hydroxybenzyle en position 3 de l'imidazo[1,2-*a*]pyrimidine et préparé le composé **53** en quatre étapes au départ de **120** (schéma 37). En premier lieu la réaction de Suzuki-Miyaura en présence de Pd(OAc)₂ et de SPhos dans un mélange MeCN:H₂O¹¹³ permet d'introduire le groupement 4-méthoxyphényle, conduisant au composé **124** avec un rendement de 74%. Le composé **124** est ensuite mis en réaction avec le *N,N*-diméthylformamide diméthylacétal pour conduire à la base de Schiff correspondante **125** (rdt = 96%). Cette dernière est engagée dans une réaction de cyclocondensation avec la 2-bromoacétophénone permettant d'obtenir le composé 3-benzoylé **126**. Enfin, la forme réduite α -hydroxybenzyle (composé **53**) est obtenue de manière quantitative par action du NaBH₄ dans le MeOH.



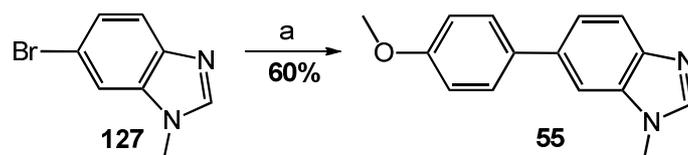
a) 4-MeOPhB(OH)₂, Pd(OAc)₂ (2 mol%), SPhos (4 mol%), K₂CO₃, MeCN:H₂O, 105 °C, 20 h; b) *N,N*-diméthylformamide diméthyl acétal, 115 °C, 2 h; c) 2-bromoacétophénone, DMF anh., 140 °C, 4 h; d) NaBH₄, MeOH, t.a., 1 h

Schéma 37. Préparation de l'isostère imidazo[1,2-*a*]pyrimidine **53**

¹¹³Billingsley, K.L.; Anderson, K.W.; Burchwald, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**,*45*, 3484-3488

5.2. Synthèse des dérivés benzimidazole et quinoline

Nous avons remplacé le châssis imidazo[1,2-*b*]pyridazine par un benzimidazole et préparé le composé **55** en une étape par une réaction de Suzuki-Miyaura au départ du 6-bromo-1-méthyl-1H-benzo[*d*]imidazole (rdt = 60%, schéma 38).



a) 4-MeOPhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄ (6 mol%), Na₂CO₃, DME:H₂O (3:1), 135 °C, 30 min, μw

Schéma 38. Préparation de l'isostère benzimidazole 55

Par la suite, nous avons substitué l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine par une quinoline (composé **56**) dont la synthèse est représentée dans le schéma 39. Elle met en jeu le 6-bromoquinolin-4-ol **128** qui, après réaction avec du POCl₃ à reflux, conduit à un mélange de composés dihalogénés **129a** et **129b** avec un ratio de six pour un en faveur du dérivé dichloré **129a**. La réaction de Suzuki-Miyaura avec du Pd(PPh₃)₄ à 135 °C en 30 min aux micro-ondes aboutit à un mélange des composés monosubstitué **130a** (rdt = 51%) et di-substitué **130b** (rdt = 48%), séparables par chromatographie sur gel de silice. L'analyse des corrélations RMN NOESY a permis de déterminer que la structure du dérivé monosubstitué formé correspond à l'introduction de l'acide 4-méthoxyphénylboronique en position 6 de la quinoline (figure 21). En effet, l'observation de corrélations entre les protons H_A du 4-méthoxyphényle et les protons H₅ et H₇ de la quinoline est en faveur de la structure désignée. On notera également l'absence de corrélation entre le proton H₃ de la quinoline et les protons H_A du 4-méthoxyphényle.

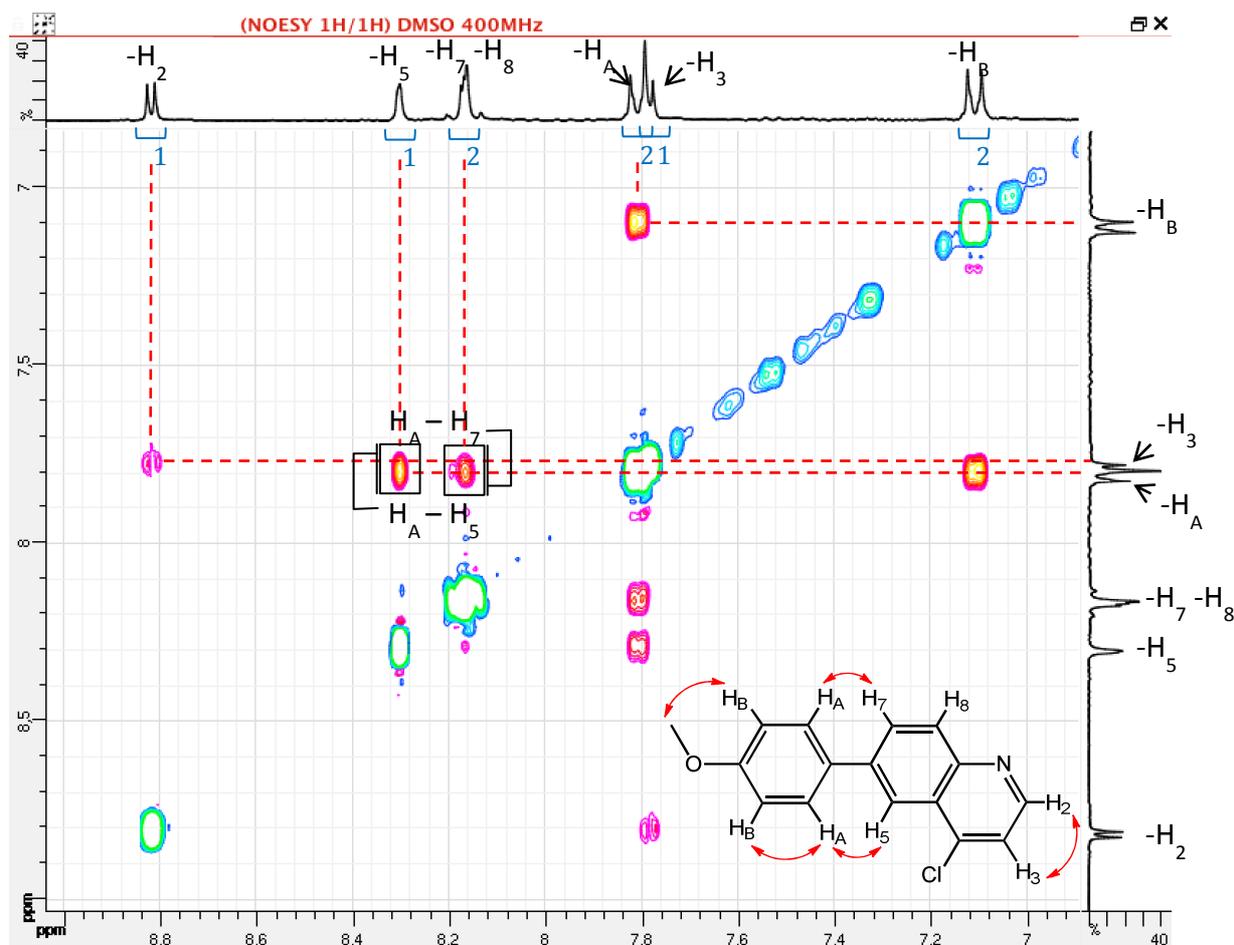
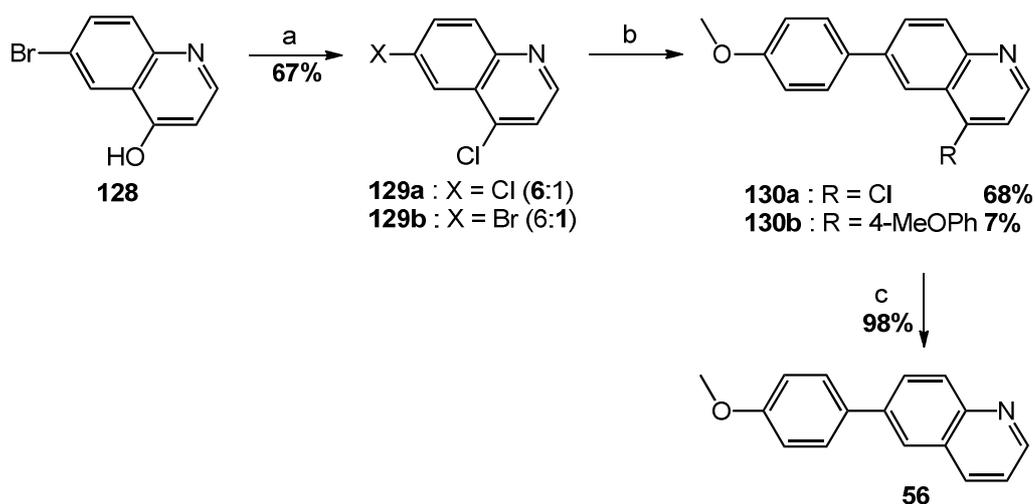


Figure 21. Validation structurale du composé **130a**

Afin de pallier ce problème de réactivité, nous nous sommes inspirés des travaux de Lukashev et co.¹¹⁴ et avons réalisé la réaction à l'aide de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, et de KF dans le MeOH à $120\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 20 min aux micro-ondes. Dans ces conditions, nous avons pu obtenir de manière quasi-sélective le composé **130a** avec un rendement correct de 68%. A côté de ce dérivé, nous avons pu observer la formation du dérivé di-substitué **130b** avec un rendement inférieur à 10%. Finalement, une dernière étape d'hydrogénation catalytique à pression atmosphérique a conduit de manière quasi-quantitative au dérivé attendu 6-(4-méthoxyphényl)quinoline **56**.

¹¹⁴Beletskaya, I.P.; Tsvetkov, A.V.; Latyshev, G.V.; Lukashev, N.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 1660-1667



a) POCl_3 , 120 °C, 5 h; b) 4-MeOPhB(OH)₂, Pd(OAc)₂ (5 mol%), KF, MeOH, 120 °C, 20 min, μw ; c) H₂, Pd/C (10% masse), MeOH, PA, t.a., 4 h

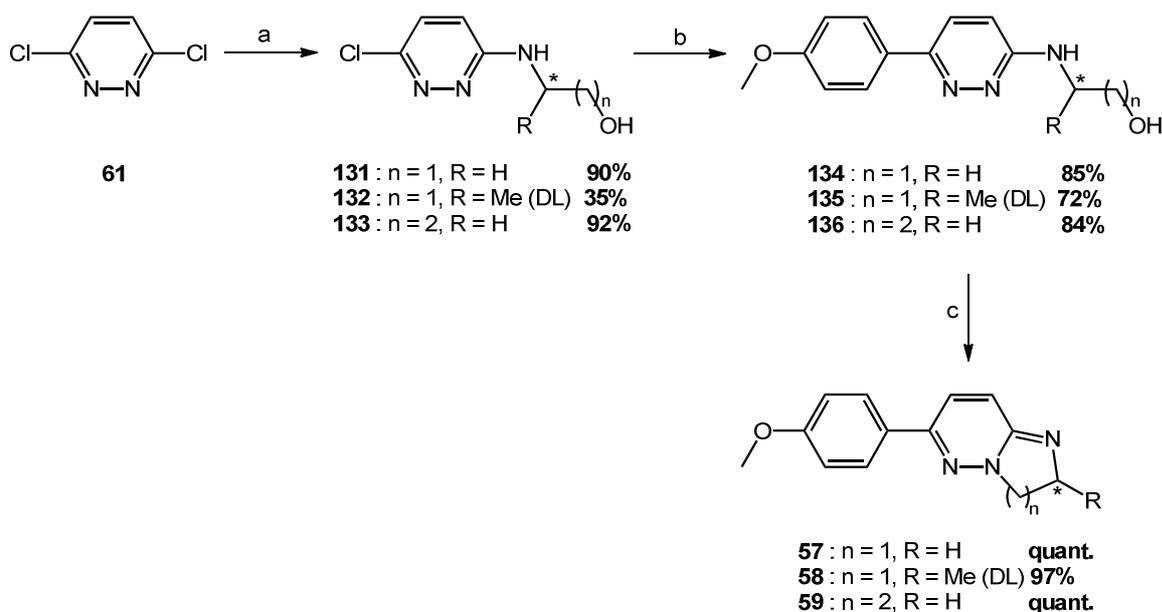
Schéma 39. Préparation de l'isostère quinoline 56

6. Synthèse des dérivés de dihydroazino[1,2-*b*]pyridazine

6.1. Approche classique

La synthèse des dérivés de dihydroazino[1,2-*b*]pyridazine **57**, **58** et **59** a été menée en parallèle et de manière non-convergente. Une première réaction de $S_N\text{Ar}$ réalisée dans le *n*-BuOH à 100 °C pendant 5 h¹¹⁵ permet d'introduire diverses chaînes aminoalcool portant ou non un substituant en α de l'amine. Les composés **131** et **133** sont obtenus avec des rendements de l'ordre de 90%. Le composé **132** quant à lui est obtenu avec un rendement médiocre de 35%. Ceci peut s'expliquer de par l'encombrement stérique généré par la présence du méthyle en α de l'amine. En effet, lors de la réaction, un second produit identifié par masse comme le dérivé O-substitué a été isolé. Dans un second temps, les dérivés **131**, **132** et **133** ont été mis en jeu dans une réaction de Suzuki-Miyaura¹¹³ pour former les composés 6-(4-méthoxyphényle) **134**, **135** et **136** avec des rendements respectifs de 85%, 72% et 84%. Finalement, l'activation de la fonction alcool par du chlorure de thionyle suivie par la fermeture de cycle en présence de soude aqueuse¹¹⁵ conduit aux composés désirés **57-59** de manière quantitative (schéma 40).

¹¹⁵Birman, V.B.; Hui Jiang, X.L.; Uffman, E.W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 285-294



a) éthanolamine/DL-alaninol/3-aminopropanol, *n*-BuOH, 100 °C, 5 h; b) 4-MeOPhB(OH)₂, Pd(OAc)₂ (2 mol%), SPhos (4 mol%), K₂CO₃, MeCN:H₂O, 105 °C, 8 h; c) SOCl₂, CHCl₃, 65 °C, 4 h puis NaOH 1N:CHCl₃, 65 °C, 90 min

Schéma 40. Préparation des dérivés de dihydroazino[1,2-*b*]pyridazine 57, 58 et 59

6.2. Approche métallo-catalysée

Une autre approche possible pour la synthèse de ces dérivés est l'approche métallo-catalysée (Pd ou Cu). Le choix de cette méthode par rapport à la S_NAr résulte de l'utilisation de conditions plus douces, évitant ainsi une éventuelle racémisation lorsqu'on introduit un centre asymétrique. Cette approche sera discutée dans le chapitre 2.

III. Propriétés physico-chimiques des imidazo[1,2-*x*]azines

1. Détermination de la solubilité dans l'eau

Au cours de ces travaux de thèse, je me suis souvent heurtée à la difficulté de purification (en phase inverse) de certains produits qui précipitaient dans l'eau. De manière plus générale, il est de plus en plus courant que les nouveaux composés synthétisés à des fins thérapeutiques présentent une faible solubilité dans l'eau. Cette caractéristique amène la contrainte non négligeable d'une faible biodisponibilité. En effet, cela se traduit par une difficulté de passage des composés à travers la barrière intestinale dans le cas d'une administration par voie orale, ou par un problème de formulation des solutions lors de

l'injection par voie intraveineuse. Plus en amont, la faible solubilité des produits dans l'eau peut fausser les résultats des tests biologiques. C'est pourquoi, il nous a semblé important d'étudier ce paramètre pour les hits bicycliques de type (dihydro)imidazo[1,2-x]azine et d'en faire une étude comparative (figure 22). Il est à noter que le 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole **55** est pris comme substance de référence pour cette étude.

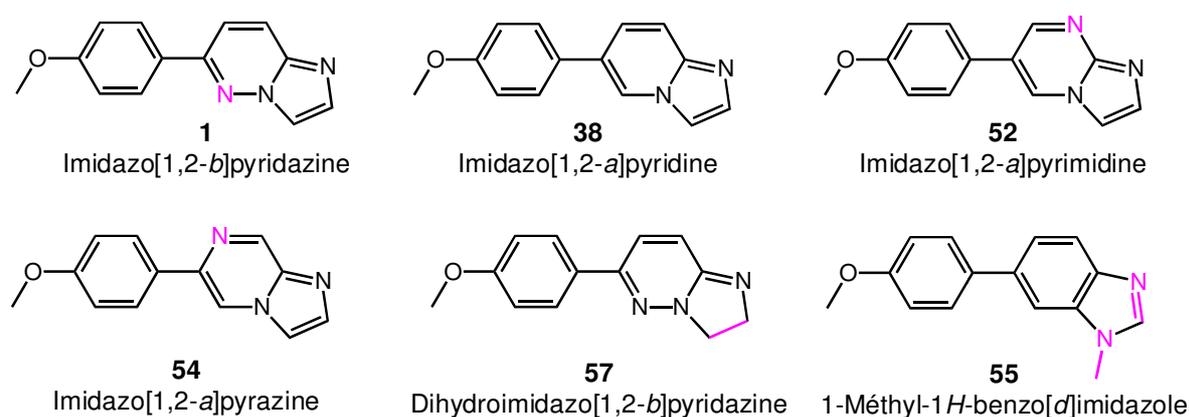


Figure 22. Dérivés (de)d'(dihydro)imidazo[1,2-*x*]azine étudiés

Les mesures de solubilité ont été réalisées au laboratoire en utilisant un protocole similaire à celui employé par la plate-forme PCBis (Plate-forme de Chimie Biologique intégrative de Strasbourg). Cette méthode dite du « flacon agité » consiste en premier lieu à saturer 600 μ L d'une solution tampon (NaCl 1/1000) avec une quantité précise de 3 mg de produit. Après 24 h d'agitation à température ambiante, la solution est centrifugée et dosée par HPLC UV-Vis (figure 23).

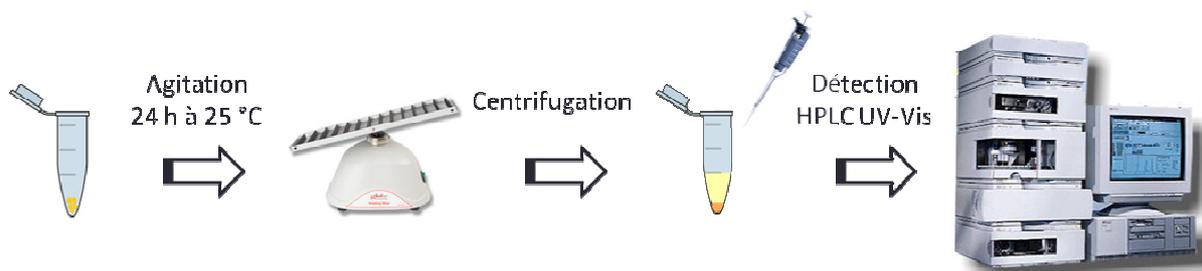


Figure 23. Mesure de la solubilité dans l'eau par la méthode dite du « flacon agité »

La solubilité est déterminée à l'aide d'un étalonnage à 5 points (30%, 10%, 3%, 1% et 0.3%) réalisé au départ d'une solution mère dans le DMSO (3 mg de produit dans 1 mL de DMSO).

Résultats obtenus

Les valeurs de solubilité sont représentées dans le graphique ci-dessous (figure 24).

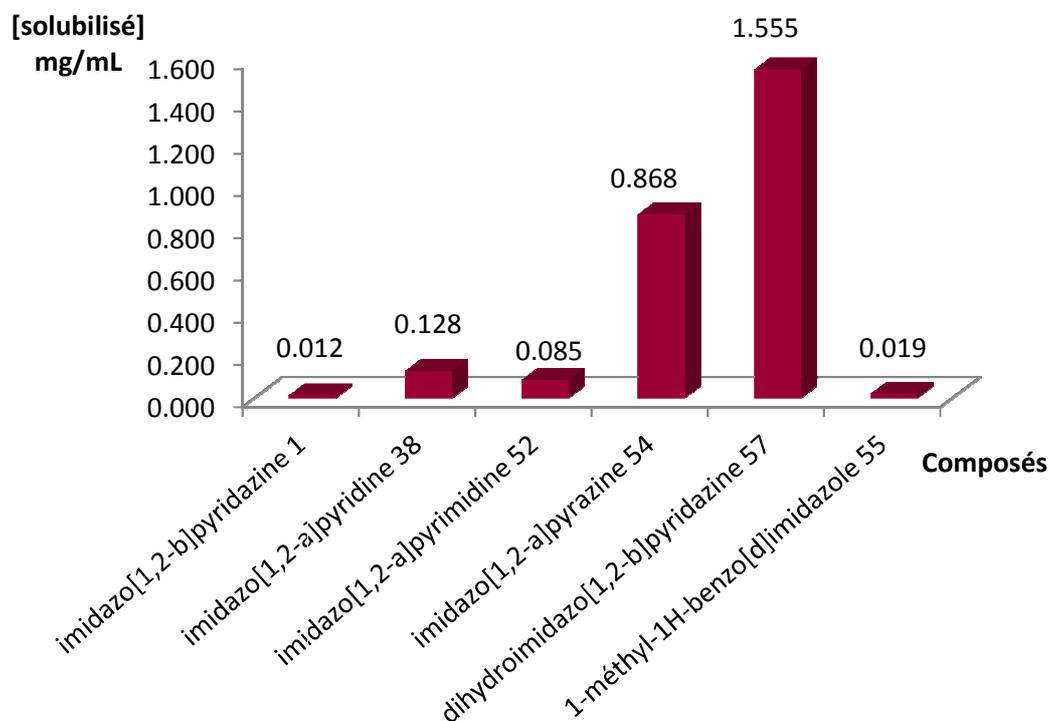


Figure 24. Valeurs mesurées de solubilité dans l'eau pour les dérivés (de)d'(dihydro)imidazo[1,2-x]azine

Dans un premier temps, il convient de noter que la solubilité mesurée pour notre hit de départ imidazo[1,2-*b*]pyridazine **1** est très faible (0.012 mg/mL). A titre de comparaison, on peut notamment citer le diazépam, médicament bien connu dans la littérature pour sa limite basse de solubilité dans l'eau (0.030 mg/mL).

D'autre part, on remarque que ces valeurs présentent un écart considérable d'un châssis à l'autre. Plusieurs facteurs entrent probablement en ligne de compte pour expliquer cela :

1- la suppression/le déplacement de l'azote en position 5 de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine.

En effet, lorsque celui-ci est supprimé (dérivé pyridine **38**) un gain d'un facteur 10 est observé (0.128 mg/mL). Egalement, et de manière surprenante, déplacer l'azote en position 5 vers la position 7 (dérivé pyrimidine **52**) et 8 (dérivé pyrazine **54**) du bicyclic induit respectivement une solubilisation 7 (0.085 mg/mL) et 72 (0.868 mg/mL) fois supérieure à celle de **1**. Ainsi, la proximité de deux azotes sp^2 (dérivé pyridazine **1** par

exemple) serait un facteur défavorable pour la solubilité des composés peu solubles dans l'eau. En effet, le 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole **55** montre aussi une très faible solubilité dans l'eau (0.019 mg/mL).

2- L'aromaticité. Lorsqu'on remplace l'imidazole par un dihydroimidazole (composé **57**), la solubilité augmente d'un facteur 130 (1.555 mg/mL). Supprimer une partie du bicyclic permet donc d'accroître la solubilité.

2. Etude des propriétés pharmacodynamiques des châssis (dihydro)imidazo[1,2-*x*]azine

2.1. LogP

Le caractère lipophile d'une molécule a une influence sur les processus de l'ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination). Une molécule très lipophile aura tendance à s'accumuler dans les membranes biologiques pouvant induire une toxicité pour l'organisme. Pour mesurer le caractère lipophile d'une molécule sous sa forme neutre, on calcule son coefficient de partage entre l'octanol et l'eau :

$$\text{LogP} = \text{Log} \left(\frac{[\text{octanol}]}{[\text{eau}]} \right)$$

Lorsque le LogP est > 1 cela indique que le composé sera plus soluble dans la phase organique que dans la phase aqueuse (caractère lipophile). A l'inverse, un LogP < 1 indique que le composé sera plus soluble dans l'eau et donc qu'il présente un caractère hydrophile.

2.2. LogD

Le logD est une mesure du LogP à un pH donné, c'est-à-dire qu'il tient compte de l'ionisation de la molécule au pH mesuré. Deux relations existent entre le LogP et le LogD :

a. pour les acides :

$$\text{LogD}_{(\text{pH})} = \text{logP} + \log \left[\frac{1}{1 + 10^{(\text{pH} - \text{pKa})}} \right]$$

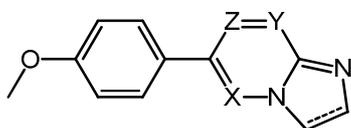
b. pour les bases :

$$\text{LogD}_{(\text{pH})} = \text{logP} + \log \left[\frac{1}{1 + 10^{(\text{pKa} - \text{pH})}} \right]$$

Si la molécule est neutre, $\text{LogD} = \text{LogP}$.

2.3. Estimation des LogP et LogD des châssis (dihydro)imidazo[1,2-x]azine

Les LogP et LogD ont été estimés à l'aide du logiciel MarvinSketch. Les valeurs sont explicitées dans le tableau 7 ci-dessous :



Entrée	Molécule	X	Y	Z	LogP	LogD (pH = 7.4)
1	1	N	C	C	2.53	2.53
2	38	C	C	C	2.25	2.19
3	52	C	N	C	1.30	1.30
4	54	C	C	N	1.42	1.42
5	57 (dihydro)	N	C	C	1.49	1.49
6	55 benzo[d]imidazole	C	C	C	2.97	2.97

Tableau 7. Valeurs théoriques des LogP et Log D

Les LogP calculés sont > 1 , ce qui reflète un caractère lipophile pour l'ensemble des composés. Les valeurs calculées pour le LogD sont toutes comprises entre 0.5 et 2, conférant à ces molécules de bonnes propriétés pour une absorption intestinale. Egalement, on remarque que $\text{LogP} = \text{LogD}$ pour les composés **1**, **52**, **54**, **57** et **55** (entrées 1, 3-6). Ceci suggère qu'au pH physiologique (pH = 7.4), ces composés ne sont pas protonés. Pour le composé **38** (entrée 2), la valeur du LogD calculée est légèrement inférieure à celle du LogP (2.19 et 2.25, respectivement). De ce fait, on peut supposer que le composé se trouve majoritairement sous sa forme base libre à pH = 7.4. Il est néanmoins nécessaire de prendre en compte que toutes ces valeurs sont issues de calculs théoriques.

3. Etude de la basicité des châssis (dihydro)imidazo[1,2-*x*]azines

De même que pour l'étude des propriétés pharmacodynamiques, nous avons déterminé les valeurs de pKa de l'azote N_1 du bicyclic à l'aide du logiciel MarvinSketch. Afin d'étayer notre argumentation, nous avons également trouvé dans la littérature une donnée de pKa du composé **1** mesurée expérimentalement.¹¹⁶ Les pKa de nos châssis sont reportés dans le tableau 8, les valeurs théoriques de pKa des hétérocycles de référence dans le tableau 9.

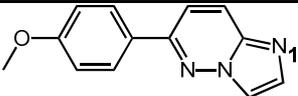
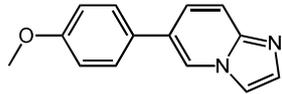
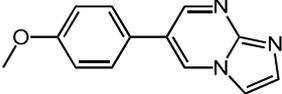
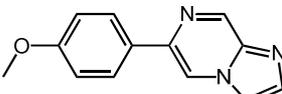
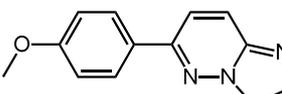
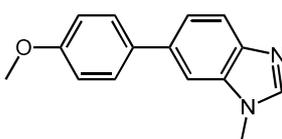
Entrée	Cmp	Molécule	pKa (N_1) théo.	pKa (N_1) exp.	Entrée	Cmp	Molécule	pKa (N_1)
1	1		3.7	4.7	1	137		2.5
2	38		6.6	-	2	138		5.1
3	52		3.7	-	3	139		1.6
4	54		3.8	-	4	140		0.9
5	57		3.7	-	5	141		6.8
6	55		5.7	-	6	142		10.2

Tableau 8. Valeurs de pKa de nos châssis
Tableau 9. Valeurs théoriques pour les hétérocycles de base non substitués

¹¹⁶a) Forlani, L.; Maria, P. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* **1982**, 535-537; b) Arnaud-Neu, F.; Bourguignon, J.J.; Mehta, S. K.; Wermuth, C. G. *J. Chem. Res.* **1994**, 4-5; c) Lumma, W. C.; Randall, W. C.; Cresson, E. L.; Huff, J. R.; Hartman, R. D.; Lyon, T. F. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 357-363

Le tableau 9 montre clairement que la basicité d'une azine peut fortement varier de 1 à 5 avec le système le plus basique (tableau 9, entrée 2, pyridine **138**) contenant le moins d'azote sp^2 . Les plus faiblement basiques sont la pyrimidine **139** et la pyrazine **140** (tableau 9, entrées 3 et 4). Si on considère les azoles **141** et **142** (tableau 9, entrées 5 et 6), le pKa d'un imidazole est de 6.8 alors que son homologue saturé (non aromatique) est nettement plus basique avec un pKa de 10.2.

D'un point de vue formel, la fusion d'une azine avec un azole conduit aux imidazo[1,2-*x*]azines avec des valeurs de pKa résultant des perturbations électroniques de cette fusion. Seule l'imidazo[1,2-*a*]pyridine **38** (tableau 8, entrée 2) semble plus basique que la pyridine **138** dont elle est issue. Par contre, de manière inattendue, tous les autres composés présentent une basicité équivalente et voisine de 3.7 (tableau 8, entrées 1, 3-5), y compris le dérivé de dihydroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **57** qu'on attendait plus basique compte tenu de la forte basicité du dihydroimidazole **142** dont il dérive.

La basicité de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine **1** a été mesurée expérimentalement.^{116b} Le pKa de 4.7 est proche de la valeur théorique. Il aurait cependant été nécessaire de vérifier expérimentalement cet effet tampon (basicités proches de l'imidazole), ainsi que la faible valeur de pKa pour le composé dihydroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **57**. On peut aussi noter que dans le cas du dérivé 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole **55**, la perturbation par la fusion de cycle est minimale avec un pKa voisin de celui du *N*-méthylimidazole **141**. En conclusion, si on accorde néanmoins du crédit aux valeurs théoriques des imidazoazines, on ne voit pas de corrélation évidente entre basicité et solubilité dans l'eau des composés étudiés.

IV. Inhibiteurs de DYRK1A dérivés des imidazopyridazines, isostères et analogues structuraux : analyse RSA

L'ensemble des produits synthétisés a été testé pour leur potentialité comme inhibiteur de DYRK1A. La sélectivité de ces composés vis-à-vis des protéines kinases CDK5, CK1, CLK1 et GSK3 a également été évaluée. Les tests *in vitro* ont été réalisés par l'équipe du Dr. Laurent Meijer (société ManRos) à Roscoff. L'étude a été menée sur des protéines kinases DYRK1A de rat exprimées dans *E. Coli*. Les mesures de l'activité kinase ont été effectuées en utilisant le peptide woodtide comme substrat et en présence de 15 μM d'ATP marqué sur le phosphate en gamma ($[\gamma^{33}\text{P}]\text{-ATP}$). En absence et en présence d'une solution de 10 μM d'inhibiteur, la différence mesurée des quantités de woodtide phosphorylé (marqué) a conduit à la détermination du pourcentage d'inhibition. Les IC_{50} ont par la suite été calculées à partir des courbes dose-réponse.^{29c}

Pour cette étude, nous avons considéré le hit **1** comme composé de référence ($\text{IC}_{50} = 2.3 \mu\text{M}$). Ce hit peut être décomposé en 2 fragments (figure 25):

- 1- un châssis moléculaire représenté par le bicyclic imidazo[1,2-*b*]pyridazine.
- 2- une décoration : le fragment 4-méthoxyphényle.

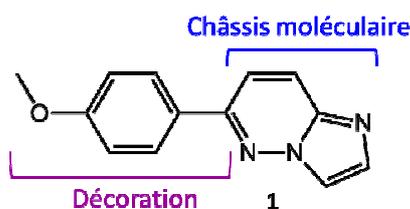


Figure 25. hit imidazo[1,2-*b*]pyridazine

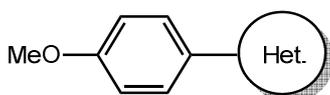
Nous discuterons dans un premier temps des résultats obtenus lorsque la nature du châssis moléculaire est modifiée. Nous nous intéresserons ensuite à l'influence de la nature et de la position des décorations. Finalement, nous établirons un profil de sélectivité de nos composés vis-à-vis des protéines kinases CDK5, CK1, CLK1 et GSK3.

Il est également important de prendre en compte ici que l'ensemble des composés évalués a été testé en une seule fois à la fin de la thèse, empêchant la possibilité d'une phase d'optimisation structurale basée sur les données de RSA issues de cette première série qui se

voulait explorative. Le choix de la structure des composés synthétisés pour l'étude des relations structure-activité repose donc principalement sur l'étude topologique décrite au paragraphe II.2.

1. Evaluation *in vitro* des châssis isostères d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine

Cette première évaluation vise à déterminer l'impact de la nature du châssis moléculaire sur l'activité de la molécule (tableau 10).



Entrée	Cmp	Het	DYRK1A % inhibition à 10 μ M	IC ₅₀ (μ M)				
				DYRK1A	CDK5	CK1	CLK1	GSK3
1	1		91	2.3	>10	>10	0.31	>10
2	38		94	1.1	>10	>10	0.13	>10
3	52		91	0.23	>10	>10	0.32	>10
4	54		66	4.4	>10	>10	1.6	>10
5	55		96	0.42	>10	>10	0.12	>10
6	56		91	1.1	>10	>10	0.61	>10
7	57		3	>10	>10	>10	>10	>10
8	58		3	>10	>10	>10	>10	>10
9	59		41	>10	>10	>10	>10	>10

Tableau 10. Influence de la nature du bicyclic

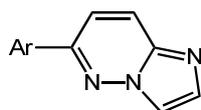
L'imidazo[1,2-*b*]pyridazine **1** présente une IC₅₀ de 2.3 μM pour DYRK1A (entrée 1). Afin d'évaluer l'importance de l'azote en position 5, nous l'avons supprimé. Cette modification conduit à un composé (**38**) deux fois plus actif (entrée 2). Ceci tend à montrer que l'azote N₅ du bicyclic n'est pas impliqué dans une interaction spécifique avec la protéine. A l'inverse, le composé **52** présente un gain d'affinité d'un facteur 10 (entrée 3). Nous pouvons donc supposer que le déplacement de l'azote en position 5 vers la position 8 permet une interaction additionnelle de type accepteur de liaison H avec la protéine. Ce dérivé d'imidazo[1,2-*a*]pyrimidine constitue le composé le plus actif de la série. Lorsque l'azote N₅ est déplacé vers la position 7, le composé (**54**) montre une activité inhibitrice plus faible (entrée 4, IC₅₀ = 4.4 μM). Le remplacement du châssis imidazo[1,2-*b*]pyridazine par un châssis benzimidazole aboutit à un composé cinq fois plus actif (entrée 5). Cependant, ces composés sont largement décrits dans la littérature et confèrent aux molécules qui en dérivent une grande insolubilité dans l'eau (cf § III.1.). Le remplacement d'un bicyclic 6+5 par un bicyclic 6+6 quinoline (composé **56**) montre une meilleure affinité que notre composé de référence **1** (entrée 6). Enfin, le passage de l'imidazole au dihydroimidazole (composés **57** et **58**) et homologue supérieur (composé **59**) conduit à des produits totalement inactifs (entrées 7-9).

2. Evaluation *in vitro* des dérivés d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine

2.1. Influence de la nature de la décoration en position 6

Dans un premier temps, nous avons évalué l'importance du phényle en position 6 et ses possibilités de substitution dans la série des imidazo[1,2-*b*]pyridazines (tableau 11) et la série des imidazo[1,2-*a*]pyridines (tableau 12). Cette exploration devrait permettre de préciser la nature des éventuelles interactions de cette partie de la molécule avec le site catalytique.

2.1.1. Série imidazo[1,2-b]pyridazine



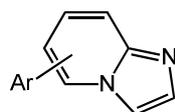
Entrée	Cmp	Ar	DYRK1A % inhibition à 10 μ M	IC ₅₀ (μ M)				
				DYRK1A	CDK5	CK1	CLK1	GSK3
1	1		91	2.3	>10	>10	0.31	>10
2	2		47	>10	>10	>10	5.2	>10
3	3		16	>10	>10	>10	>10	>10
4	6		12	>10	>10	>10	>10	>10
5	7		77	>10	>10	>10	1.5	>10
6	8		21	>10	>10	>10	3.2	>10
7	11		35	5.2	>10	>10	3.9	>10
8	10		0	>10	>10	>10	>10	>10
9	12		13	>10	>10	>10	4.8	>10
10	9		4	>10	>10	>10	>10	>10
11	5		95	1.1	1.8	6.8	0.03	>10
12	4		60	5.2	>10	>10	0.73	>10
13	14		89	0.7	>10	>10	0.51	>10
14	13		41	>10	>10	>10	3.1	>10

Tableau 11. Influence de la nature de l'aromatique en position 6

On peut tout d'abord constater une perte totale d'activité lorsqu'on supprime le groupement méthoxy en position 4 du phényle (entrée 2, composé **2**). Cette perte d'affinité suggère fortement que le méthoxy serait impliqué dans une interaction de type accepteur

de liaison H avec le site actif. La substitution du 4-méthoxy soit par un méthyle (entrée 3, composé **3**) soit par différents groupements électroattracteurs (-CF₃ composé **6**, -F composé **7**, -Cl composé **8**) conduit à des molécules complètement inactives (entrées 4-6). Ceci confirme l'importance du méthoxy pour l'établissement d'une interaction spécifique avec la protéine. Par la suite, nous avons évalué l'importance de la position et de la nature du groupement alkoxy. Ainsi, les tests d'inhibition ont montré que 1) le déplacement du méthoxy en position *mé*ta est encore toléré mais cependant avec une activité deux fois plus faible (entrée 7, composé **11**). 2) Lorsque le méthoxy est déplacé en position *ortho*, le composé (**10**) est dépourvu d'activité (entrée 8). 3) Cette partie de la molécule n'accepte pas la présence d'un accepteur de liaison H en position *-ortho* (entrée 9, composé **12**). 4) La taille du substituant est importante. En effet, dans le cas du composé 4-*O*-cyclopentyle **9** (entrée 10), on peut supposer que la perte d'affinité résulte d'un encombrement stérique généré par les résidus du site catalytique. 5) Le remplacement du méthoxy par un groupement 4-hydroxyle (composé **5**) est favorable à l'affinité alors que la présence d'un hydroxyle en position 3 (composé **4**) diminue l'activité du composé d'un facteur deux (entrées 11 et 12). Il est cependant important de noter que le double caractère accepteur/donneur de liaison H du groupement hydroxyle ne permet pas de dire si l'interaction qui a lieu est plutôt de type donneur ou accepteur de liaison H. Finalement, remplacer le fragment 4-méthoxyphényle par une 4-pyridine (composé **14**) conduit au composé le plus actif de la série (entrée 13). A l'inverse, une perte totale d'activité est observée lorsque le fragment 4-méthoxyphényle est remplacé par une 3-pyridine (entrée 14, composé **13**).

2.1.2. Série imidazo[1,2-*a*]pyridine



Entrée	Cmp	position	Ar	DYRK1A % inhibition à 10 μ M	IC ₅₀ (μ M)				
					DYRK1A	CDK5	CK1	CLK1	GSK3
1	38	6		94	1.1	>10	>10	0.13	>10
2	41	6		96	0.092	4.9	>10	0.22	>10
3	42	6		81	>10	>10	>10	>10	>10
4	43	6		92	0.62	>10	>10	1.1	>10
5	40	5		29	3	>10	>10	3	>10
6	39	5		8	>10	>10	>10	>10	>10

Tableau 12. Influence de l'introduction d'un aromatique en position 5 ou 6

De même que pour la série des imidazo[1,2-*b*]pyridazines, on retrouve un profil quasi-identique avec les imidazo[1,2-*a*]pyridines 6-arylées. Le remplacement du 4-méthoxy par un groupement 4-hydroxyle (composé **41**) permet un gain d'affinité d'un facteur 10 (entrée 2). L'introduction d'un deuxième substituant sur l'aromatique en position 6 a également une influence sur l'activité de la molécule. En effet, la présence d'un méthyle en position 2 (composé **42**) conduit à un composé totalement inactif (entrée 3) alors que le remplacement du méthyle par un chlore (composé **43**), plus lipophile, apporte un gain d'affinité d'un facteur deux (entrée 4).

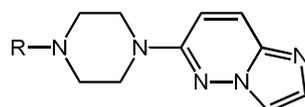
Le déplacement de l'aromatique de la position 6 à la position 5 conduit à une molécule trois fois moins active (entrée 5, composé **40**). De plus, on remarque que déplacer le groupement méthoxy de la position 4 à la position 3 abouti à un composé (**39**) inactif (entrée 6).

Les résultats des tableaux 11 et 12 nous ont amené à penser qu'il serait intéressant d'envisager d'autres substitutions du fragment aromatique qui combinent les effets de

substitution déjà observées. A titre d'exemple, l'addition d'une fonction amino en ortho de la 3- ou 4-pyridine en position 6 de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine pourrait compléter le système accepteur/donneur de liaison H.

2.2. Remplacement de l'aromatique en position 6 par une pipérazine diversement *N*-substituée

Nous avons voulu évaluer la possibilité de substitution de l'aromatique en position 6 par une pipérazine diversement *N*-substituée (tableau 13). Cette dernière pourrait servir de répartiteur pour mettre en évidence 3 types d'interactions additionnelles (électrostatique, hydrophobe et accepteur de liaison H).

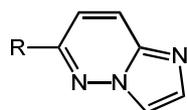


Entrée	Cmp	R	DYZK1A % inhibition à 10 µM	IC ₅₀ (µM)				
				DYZK1A	CDK5	CK1	CLK1	GSK3
1	17	H	0	>10	>10	>10	>10	>10
2	18	Me	4	>10	>10	>10	>10	>10
3	19	Ac	0	>10	>10	>10	>10	>10
4	20	Ph	0	>10	>10	>10	>10	>10
5	21	Bn	0	>10	>10	>10	>10	>10

Tableau 13. Influence de l'introduction du pipérazine diversement *N*-substituée

Cependant, aucun des dérivés ne présente d'activité vis-à-vis de DYZK1A tout comme pour les autres protéines kinases du groupe CMGC. Ces résultats suggèrent que la présence d'un groupement hydrophobe directement branché en position 6 est nécessaire à l'activité de la molécule. Toutefois, compte tenu de la bonne activité du composé 4-pyridine **14** (tableau 11, entrée 13), il aurait été pertinent d'évaluer les dérivé *N*-morpholine correspondant.

2.3. Homologie

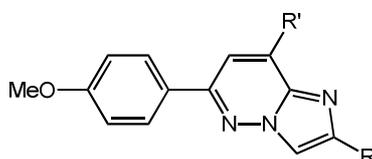


Entrée	Cmp	R	DYRK1A % inhibition à 10 μ M	IC ₅₀ (μ M)				
				DYRK1A	CDK5	CK1	CLK1	GSK3
1	15		22	>10	>10	>10	>10	>10
2	16		2	>10	>10	>10	>10	>10

Tableau 14. Influence de l'éloignement de la plateforme aromatique

Les homologues supérieurs **15** et **16** se sont avérés inactifs, ce qui suggère que l'encombrement toléré au voisinage de la position 6 n'autorise pas une distance \geq à 2 atomes de carbone pour l'insertion d'un fragment aromatique dans cette position (tableau 14).

2.4. Influence de la présence d'un substituant en position 2 ou 8



Entrée	Cmp	R	R'	DYRK1A % inhibition à 10 μ M	IC ₅₀ (μ M)				
					DYRK1A	CDK5	CK1	CLK1	GSK3
1	1	H	H	91	2.3	>10	>10	0.31	>10
2	22	Me	H	74	4	>10	>10	1.8	>10
3	23	Ph	H	0	>10	>10	>10	>10	>10
4	24	H	Ph	0	>10	>10	>10	>10	>10

Tableau 15. Influence de l'introduction d'un substituant en position 2 ou 8

La présence d'un méthyle en position 2 de l'imidazole (composé **22**) permet de maintenir l'activité avec une IC₅₀ de 4 μ M (tableau 15, entrée 2). En revanche, l'introduction d'un phényle dans cette même position (entrée 3, composé **23**) conduit à un composé totalement inactif. La même observation peut être faite pour le composé **24** portant un phényle en position 8 (entrée 4). Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse émise au paragraphe

II.2., qui supposait le fait que seul un faible encombrement stérique pouvait être toléré au voisinage de ces deux positions.

2.5. Influence de la présence d'un substituant en position 3

La possibilité de substitution en position 3 de l'imidazole a été évaluée et vise à démontrer l'importance de la présence d'une décoration dans cette position pour l'affinité des composés. Dans un premier temps nous nous intéresserons à l'influence d'un aromatique directement branché en position 3 ainsi qu'à ses homologues supérieurs (tableau 16). Nous évaluerons ensuite la possibilité de modifier la nature de l'aromatique en position 6 en présence du substituant en position 3 (tableau 17). Enfin, nous porterons notre intérêt sur l'influence d'un groupement benzoyle et sa forme réduite α -hydroxybenzyle lorsque la nature du substituant en position 6 est modifiée (tableau 18).

2.5.1. Introduction d'un aromatique et homologues supérieurs

a. Variation de la nature de l'aromatique et homologues supérieurs

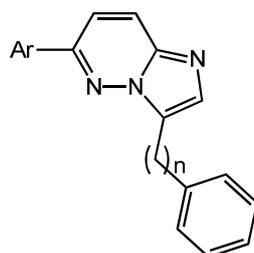
Entrée	Cmp	R	DYRK1A % inhibition à 10 μ M	IC ₅₀ (μ M)				
				DYRK1A	CDK5	CK1	CLK1	GSK3
1	1	H	91	2.3	>10	>10	0.31	>10
2	26		94	0.79	>10	>10	0.049	>10
3	28		98	0.13	2.8	2.1	0.03	>10
4	29		97	0.29	7.9	>10	0.039	8
5	30		97	0.11	>10	>10	0.17	>10
6	32		83	0.69	>10	>10	0.18	>10
7	33		96	0.29	>10	>10	0.31	>10

Tableau 16. Modulation du substituant en position 3

Cette étude met en avant la possibilité de substitution de notre composé de référence en position 3 de l'imidazole par des groupements aryles ou aralkyles.

Dans le cas présent, l'ensemble des composés synthétisés présente une meilleure affinité pour DYRK1A que le composé de référence **1**. L'introduction d'un phényle en position 3 de l'imidazole (composé **26**) permet un gain d'affinité d'un facteur 3 (tableau 16, entrée 2). Lorsque celui-ci est fonctionnalisé par un donneur de liaison H (-OH, composé **29** ou -NH₂, composé **28**) en position *mé*ta du cycle, les composés montrent une activité 8 à 18 fois supérieure à celle du composé référence **1** (entrées 3 et 4). Ces résultats pourraient attester de la présence d'un résidu accepteur de liaison H à proximité de la position *mé*ta du phényle dans un environnement hydrophobe. L'éloignement de la plateforme aromatique d'un ou deux atomes de carbone (respectivement dérivé benzyle **30** et dérivé phénéthyle **33**) est favorable à l'affinité de la molécule. En particulier, le dérivé benzylé **30** présente une IC₅₀ de 110 nM (entrée 5), c'est-à-dire un gain d'un facteur 20 par rapport à notre hit de départ **1**. Avec le dérivé phénéthyle **33** (entrée 7), l'activité inhibitrice est 10 fois supérieure (un Log) à notre composé de référence **1**. Finalement, l'insertion d'un fragment plus rigide 3-styryle (entrée 6, composé **32**) présente une perte d'affinité d'un facteur deux en comparaison de son homologue saturé **33**. L'ensemble de ces résultats plaide en faveur d'une orientation possible de la position 3 vers une poche hydrophobe du site catalytique. De plus, compte tenu du gain significatif obtenu avec le composé 3-phénéthyle **33**, il aurait pu être intéressant d'utiliser cette nouvelle plateforme aromatique bien positionnée pour une exploration topologique du site, afin d'identifier de nouvelles interactions additionnelles.

b. Modification de la nature de l'aromatique en position 6



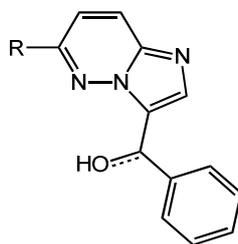
Entrée	Cmp	Ar	n	DYRK1A % inhibition à 10 µM	IC ₅₀ (µM)				
					DYRK1A	CDK5	CK1	CLK1	GSK3
1	26		0	94	0.79	>10	>10	0.049	>10
2	25		0	78	0.041	>10	>10	0.029	>10
3	27		0	97	0.11	2.2	3.1	0.031	5.3
4	30		1	97	0.11	>10	>10	0.17	>10
5	31		1	97	0.39	8.5	8.1	0.043	3.3

Tableau 17. Modulation de l'aromatique en position 6

Nous avons voulu évaluer l'impact de la présence d'un groupement aryle ou aralkyle en position 3 de l'imidazole combiné à une modification de la nature de l'aromatique en position 6 (tableau 17).

De manière générale, l'effet additionnel de ces deux décorations conduit à des composés plus actifs que le composé 3-phényle **26** (entrée 1). En particulier, le remplacement du 4-méthoxyphényle par une 4-pyridine (composé **27**) conduit à un composé 7 fois plus actif (entrée 3). En revanche, en série benzylique (entrée 4, composé **30**), cette même modification (composé **31**) semble plus défavorable (entrée 5). Enfin, la substitution du 4-méthoxy par un 4-hydroxyle conduit au composé (**25**) le plus actif de la série avec une IC₅₀ de 41 nM (entrée 2). Son homologue benzylé est en cours de synthèse.

2.5.2. Introduction d'un groupement benzoyle et sa forme réduite α -hydroxybenzyle avec variation de la nature du substituant en position 6



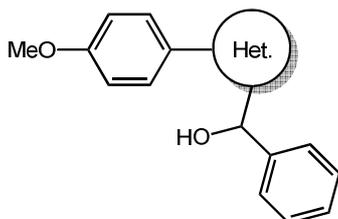
Entrée	Cmp	R	saturation	DYRK1A % inhibition à 10 μ M	IC ₅₀ (μ M)				
					DYRK1A	CDK5	CK1	CLK1	GSK3
1	30		Bn	97	0.11	>10	>10	0.17	>10
2	34		Bz	92	1.2	>10	>10	0.23	4.3
3	35		α -OHBn	94	0.12	>10	>10	0.041	>10
4	36		α -OHBn	94	0.61	>10	>10	0.065	>10
5	37		α -OHBn	28	>10	>10	>10	6.9	>10

Tableau 18. Influence de l'introduction d'un benzoyle et sa forme réduite α -hydroxybenzyle en position 3

On remarque dans un premier temps que l'introduction d'un groupement benzoyle (Bz) en position 3 de l'imidazole (composé **34**) induit une diminution de l'activité d'un ordre de grandeur d'un Log (tableau 18, entrée 2), en comparaison de celle du dérivé benzyle **30** (entrée 1). En revanche, sa forme réduite α -hydroxybenzyle aboutit à un composé (**35**) qui présente une affinité similaire à ce dernier (entrée 3). Le remplacement du fragment 4-méthoxyphényle par une 4-pyridine (composé **36**) induit une perte d'affinité d'un facteur 5 (entrée 4). On retrouve pour ce composé une IC₅₀ similaire au composé **14** (tableau 11, entrée 13), dépourvu de substituant en position 3. Enfin, nous pouvons remarquer que la substitution de l'aromatique en position 6 par un groupement morpholine (évoquée précédemment) conduit à une molécule (**37**) totalement inactive (entrée 5).

2.5.3. Influence de la présence d'un groupement α -hydroxybenzyle en position 3 des châssis imidazo[1,2-*x*]azine

En gardant constantes les deux décorations de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine (fragment 4-méthoxyphényle en position 6 et α -hydroxybenzyle en position 3), nous avons voulu évaluer l'importance de la nature du châssis moléculaire (tableau 19).



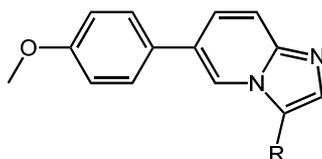
Entrée	Cmp	Hét	DYRK1A % inhibition à 10 μ M	IC ₅₀ (μ M)				
				DYRK1A	CDK5	CK1	CLK1	GSK3
1	35		94	0.12	>10	>10	0.041	>10
2	48		96	0.12	>10	>10	0.12	>10
3	53		28	>10	>10	>10	>10	>10

Tableau 19. Influence de l'introduction d'un groupement α -hydroxybenzyle

De manière générale, nous n'avons observé aucun gain d'affinité pour les composés synthétisés dans cette série. En particulier, le passage d'une imidazo[1,2-*b*]pyridazine (entrée 1, composé **35**) à une imidazo[1,2-*a*]pyridine (entrée 2, composé **48**) conduit à une molécule de même activité. Par contre, de manière surprenante, on observe une perte totale d'affinité dans le cas du dérivé d'imidazo[1,2-*a*]pyrimidine **53** (entrée 3). Cette absence d'activité pourrait résulter d'un retournement du composé dans la poche ATP, du fait du rôle spécifique joué par l'azote sp² du cycle pyrimidine.

2.5.4. Influence de la présence d'un substituant en position 3 du châssis imidazo[1,2-*a*]pyridine

Nous avons également étudié l'influence d'une chaîne propyle fonctionnalisée en position 3. Cette étude n'a été réalisée que dans la série imidazo[1,2-*a*]pyridine (tableau 20).



Entrée	Cmp	R	DYRK1A % inhibition à 10 µM	IC ₅₀ (µM)				
				DYRK1A	CDK5	CK1	CLK1	GSK3
1	38	H	94	1.1	>10	>10	0.13	>10
2	44		97	0.21	>10	>10	0.19	>10
3	45		89	0.89	>10	>10	1.1	>10
4	46		77	1.8	>10	>10	2.2	>10
5	47		80	1.8	>10	>10	2	>10

Tableau 20. Influence de l'introduction d'une chaîne propyle fonctionnalisée

L'introduction de chaînes propyles fonctionnalisées en position 3 de l'imidazole semble avoir un impact sur l'affinité des molécules pour la protéine. En particulier, la chaîne propanol (entrée 2, composé **44**) semble intéressante. On retrouve pour ce composé le même gain d'affinité qu'avec le composé portant un *mé*ta-hydroxyphényle en position 3 de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine (tableau 16, entrée 3, composé **28**). Le remplacement de l'hydroxyle par son isostère NH-acétylé conduit au composé **45**, présentant aussi une activité sub-micromolaire (entrée 3). Ainsi, en présence d'un accepteur/donneur de liaison H (composés **44** et **45**) on observe un gain d'affinité d'un facteur 1.5 à 5 par rapport au composé **38** (entrées 2 et 3). Substituer ces fonctions par une pipéridine (composé **46**) ou une *N*-méthylpipérazine (composé **47**) conduit au maintien de l'activité (entrées 4 et 5). Ceci révèle une absence d'interaction supplémentaire de type électrostatique avec les résidus du site actif situé au voisinage de ces groupements.

4. Profil de sélectivité

Sur le plan de la sélectivité des composés par rapport aux autres kinases du groupe CMGC, on remarque que l'ensemble des dérivés synthétisés ne présente pas ou peu d'affinité pour les protéines kinases CDK5, CK1 et GSK3. En revanche, ce n'est pas le cas pour CLK1. En effet, on remarque que notre hit de référence **1** présente une activité pour CLK1 qui est 7 fois supérieure à celle évaluée pour DYRK1A. De manière générale, le gain d'affinité observé pour chaque modification apportée au châssis ou à la décoration conduit à des composés qui montrent une activité comparable sur DYRK1A et CLK1 (composés **1, 5, 7, 13, 26, 29, 31, 36, 38, 55** et **56**). Cette constatation n'est pas surprenante du fait de la proximité structurale de DYRK1A et CLK1.¹¹⁷ Ces composés pourraient donc constituer de bons ligands à dualité d'action pour le traitement des maladies neurodégénératives.

5. Conclusion de l'analyse RSA

La modification des châssis moléculaires et des différents fragments, groupements fonctionnels a permis de mettre en évidence un certain nombre d'interactions spécifiques nécessaires à l'activité de nos composés. La présence d'interactions additionnelles a conduit à l'amélioration de l'affinité et du profil de sélectivité.

Ainsi, les châssis isostères imidazo[1,2-*a*]pyridine **38** et imidazo[1,2-*a*]pyrimidine **52** ont révélé l'importance du positionnement de l'azote en position 5 pour l'établissement d'une interaction additionnelle de type accepteur de liaison H. Le châssis benzimidazole constitue également un composé (**55**) important. Cependant, étant bien connu dans la littérature, nous avons considéré qu'il présentait peu d'intérêt pour le développement d'inhibiteurs originaux de DYRK1A. Par contre il serait notamment intéressant de développer des dérivés de la quinoline **56** de par le fait qu'elle présente un gain d'affinité d'un facteur deux par rapport au composé de référence **1** et que nous avons maintenant acquis un certain nombre de données de RSA favorisant une optimisation structurale plus rapide.

¹¹⁷a) Grabher, P.; Durieu, E.; Kouloura, E.; Halabalaki, M.; Skaltsounis, L. A.; Meijer, L.; Hamburger, M.; Potterat, O. *Planta Med.* **2012**, *78*, 951-956; b) Schmitt, C.; Miralinaghi, P.; Mariano, M.; Hartmann, R. W.; Engel, M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, ASAP

La présence d'un aromatique fonctionnalisé en position 6 du châssis semble nécessaire pour l'activité de la molécule. De même que la nature et la position du groupement fonctionnel de l'aromatique indiquent qu'un accepteur ou un donneur de liaison H situé en position 4 du cycle à son importance pour le maintien et respectivement, l'amélioration de l'activité.

La position 3 de l'imidazole constitue l'unique second point de substitution de la molécule. La variété de fragments introduits indique un environnement plutôt hydrophobe avec la présence d'un accepteur/donneur de liaison H situé à une distance d'au moins trois liaisons avec le châssis moléculaire (figure 26). Nous avons vu que l'introduction de chaînes aminées en position 3 était tolérée en termes d'activité et pouvait à l'avenir être une région à explorer de manière plus systématique en partant d'un fragment benzyle ou phénéthyle. La substitution de ces plateformes secondaires pourrait être bénéfique, non seulement en termes de puissance et sélectivité, mais également offrant la possibilité d'introduction de fragments favorisant la solubilité des composés.

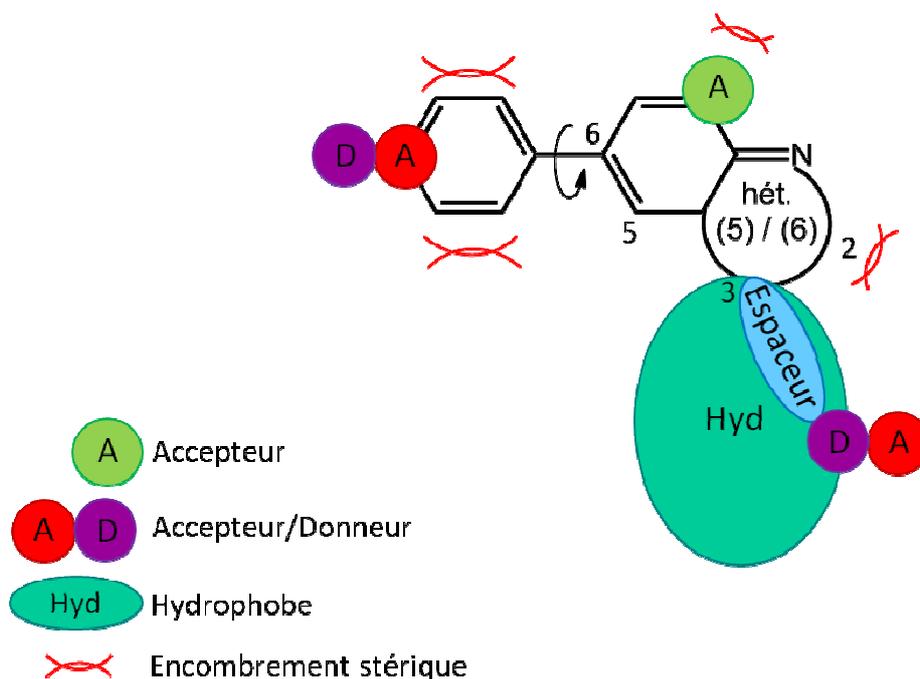


Figure 26. Pharmacophore proposé

V. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous nous sommes proposé de concevoir des inhibiteurs de la protéine kinase DYRK1A. Pour cela, notre travail s'est appuyé sur une étude topologique d'un hit identifié par criblage ainsi que sur l'étude de son pharmacophore via le logiciel LigandScout.

D'un point de vue chimique, nous avons mis au point diverses méthodes de synthèse, principalement pallado-catalysées, afin d'introduire une large variété de fragments sur les bicycles imidazo[1,2-x]azines.

D'un point de vue pharmacochimique, l'ensemble des composés synthétisés a pu être évalué *in vitro* ce qui nous a permis d'établir les relations structure-activité (RSA) de notre hit avec sa protéine cible DYRK1A. Les données obtenues ont conduit à l'établissement d'un pharmacophore qui met en avant les positions 3 et 6 comme seules possibilités de substitution. Egalement, la nature du châssis moléculaire s'est avérée être un facteur important pour l'activité, puisque nous avons pu établir un lien entre la position du second azote du cycle pyridazine (position 8) et la présence d'une interaction additionnelle possible avec la protéine kinase. De ce fait, il pourrait notamment être intéressant par la suite de développer des dérivés d'imidazo[1,2-*a*]pyrimidine.

Sur un ensemble de soixante composés testés, nous disposons d'une vingtaine de ligands qui montrent une affinité sub-micromolaire pour DYRK1A. Ces ligands sont sélectifs de CDK5, CK1 et GSK3 mais présentent des activités similaires (nM) pour CLK1. Ils pourraient constituer une piste intéressante pour développer de bons ligands à dualité d'action sur DYRK1A et CLK1 pour le traitement des maladies neurodégénératives.

Enfin, nous avons également été confrontés au cours de ces travaux à la faible solubilité de nos composés dans l'eau, ce qui nous a amené à étudier les propriétés physico-chimiques des dérivés imidazo[1,2-x]azines de notre hit. Cette étude a permis de mettre en avant une corrélation directe entre aromaticité et solubilité. Nous avons également pu établir un lien entre solubilité et position du second azote de la pyridazine dans le bicyclic. Les dérivés de dihydroimidazo[1,2-*b*]pyridazine et d'imidazo[1,2-*a*]pyrazine constituent ainsi les composés qui ont montré les meilleures solubilités.

CHAPITRE 2. Nouvelles méthodes de synthèse métallo-catalysées des 3- et 4-aminopyridazines

Notre Laboratoire de Pharmacochimie des amidines endogènes est spécialisé dans le domaine des azahétérocycles, qu'il s'agisse de systèmes monocycliques à 5 (imidazole, pyrazole), à 6 (pyridine, pyridazine, pyrimidine) ou à 7 maillons (azépine, diazépine, triazépine). En particulier, notre intérêt porte sur les systèmes polycycliques (bicycles et tricycles peu ou non décrits dans la littérature) qui résultent formellement de l'assemblage de ces différents monocycles selon les différentes possibilités de fusion hétérocyclique (bicycles 6+5, 6+6 ou 6+7 et tricycles 6+5+6, 6+7+6, 6+7+5...).

Ces châssis moléculaires (CM) vont jouer un double rôle dans l'approche pharmacochimique (cf. chapitre 3) :

1- un rôle géométrique de répartiteur d'interactions additionnelles autour des différentes positions du CM dont nous contrôlons les fonctionnalités.

2- un rôle électronique spécifique qui permet l'établissement d'une interaction des azotes du cycle soit sous forme d'accepteur-donneur de liaison H, soit comme cation (azote basique) avec le récepteur ou l'enzyme d'intérêt.

Au laboratoire, le cycle pyridazine constitue notre hétérocycle privilégié. C'est pourquoi, l'un des axes de recherches de ma thèse a consisté à mettre au point des méthodologies de synthèse visant les fonctionnalisations du cycle pyridazine et permettant un contrôle régiosélectif de la position des décorations. Le développement de ces nouvelles stratégies de synthèse vise notamment à l'intégration du cycle pyridazine dans les systèmes bi ou tricycliques fusionnés, tel que représenté dans la figure 27.

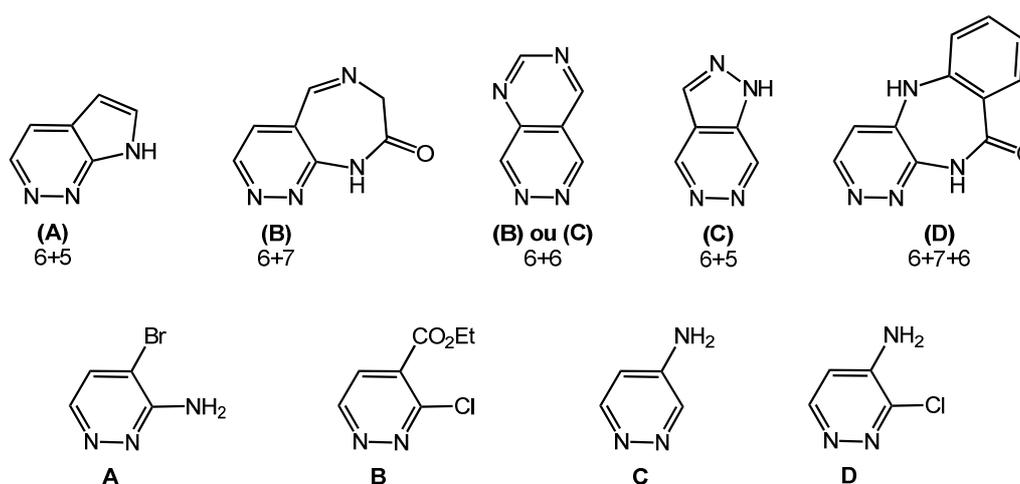


Figure 27. Exemples de systèmes polycycliques dérivés de pyridazines et leurs précurseurs fonctionnels A-D

Ces différents châssis moléculaires mettent en avant l'importance de disposer des dérivés de 3-aminopyridazines d'une part et des dérivés de 4-aminopyridazines d'autre part. Ce chapitre fait état des travaux que nous avons menés autour de ces deux familles.

I. Les 3-aminopyridazines

1. Généralités sur les 3-aminopyridazines

La pyridazine est un hétérocycle bien connu dans la littérature et suscite encore aujourd'hui un vif intérêt en chimie thérapeutique.¹¹⁸ En particulier, de nombreux dérivés de pyridazine ont montré un large potentiel d'activités biologiques pour le traitement de maladies impliquant le système nerveux central,¹¹⁹ le système cardiovasculaire,¹²⁰ ou encore le système immunitaire¹²¹ (figure 28).

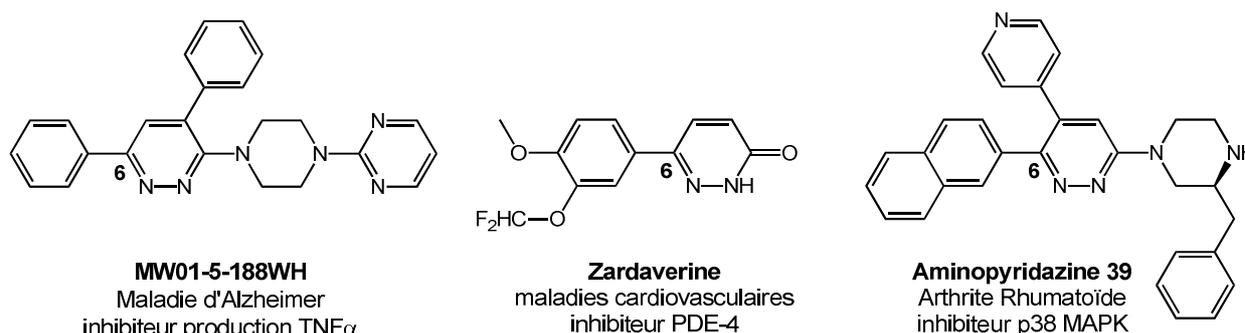


Figure 28. Dérivés de pyridazine et leur potentiel thérapeutique

2. Méthodes conventionnelles de préparation des 3-amino-6-arylpyridazines

Comme illustré dans la figure 28, tous les composés portent un noyau aromatique en position 6 de la pyridazine. La présence de cet aromatique résulte d'une approche conventionnelle mise au point par C. Wermuth dans les années 80, et mettant en jeu des α -

¹¹⁸Wermuth, C. G. *Med. Chem. Commun.* **2011**, 2, 935-941

¹¹⁹Ranaivo, H. R.; Craft, J. M.; Hu, W.; Guo, L.; Wing, L. K.; Van Eldik, L. J.; Watterson, D. M. *J. Neurosci.* **2006**, 26, 662-670

¹²⁰Asif, M.; Singh, A.; Siddiqui, A. A. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 3336-3346

¹²¹Tamayo, N.; Liao, L.; Goldberg, M.; Powers, D.; Tudor, Y.Y.; Yu, V.; Wong, L. M.; Henkle, B.; Middleton, S.; Syed, R.; Harvey, T.; Jang, G.; Hungate, R.; Dominguez, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2409-2413

cétoacides.¹²² La réaction de ces derniers avec une cétone énolisable en présence d'hydrazine conduit aux intermédiaires clés 6-arylpyridazinones **143**, qui par action de POCl₃ mènent aux iminochlorures **144** correspondants. Une étape finale d'amination (S_NAr) conduit aux composés 3-amino **145** avec des rendements globaux de 5 à 50% (schéma 41).

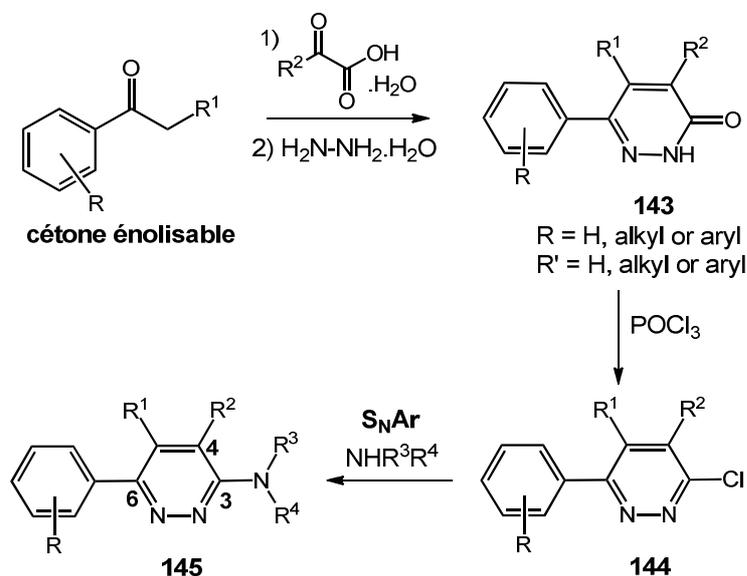


Schéma 41. Méthode conventionnelle de préparation des dérivés de 3-aminopyridazines 145

Cependant, cette méthode présente deux inconvénients majeurs :

- 1- la non-convergence de la synthèse puisque le groupement aromatique est introduit dès la première étape.
- 2- les conditions drastiques nécessaires pour l'introduction d'une amine en position 3 (NH₄Cl, *n*-BuOH, 130 °C, 48 h).

Avec l'apparition des couplages au palladium, une nouvelle stratégie plus convergente a vu le jour (schéma 42).¹²³ En particulier, la 3,6-dichloropyridazine **61** a été utilisée comme un point de départ efficace pour une rapide exploration des positions 3 et 6. Une première étape d'amination conduit facilement aux dérivés de 3-amino-6-chloropyridazines **146**, qui sont engagés par la suite dans une seconde étape de réaction de Suzuki-Miyaura pour

¹²²a) Wermuth, C. G.; Bourguignon, J. J.; Schlewer, G.; Gies, J.P.; Schoenfelder, A.; Melikian, A.; Bouchet, M.J.; Chantreux, D.; Molimard, J.C.; Heaulme, M.; Chambon, J. P.; Bizière, K. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 239-349; b) Contreras, J. C.; Rival, Y. M.; Chayer, S.; Bourguignon, J.J.; Wermuth, C. W. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 730-741

¹²³a) Turck, A.; Plé, N.; Mojovic, L.; Quéguiner, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 488; b) Parrot, I.; Rival, Y.; Wermuth, C. G. *Synthesis* **1999**, *7*, 1163-1168

former les composés 6-arylés **145**. Inverser l'ordre des réactions est moins satisfaisant. En effet, lorsque la réaction de Suzuki-Miyaura est effectuée en premier, la formation d'un mélange de pyridazines mono- (**144**) et di-arylés (**147**) difficilement séparables est observée. De plus, comme mentionné précédemment, l'iminochlorure **144** nécessite l'emploi de conditions drastiques pour être substitué par une amine.

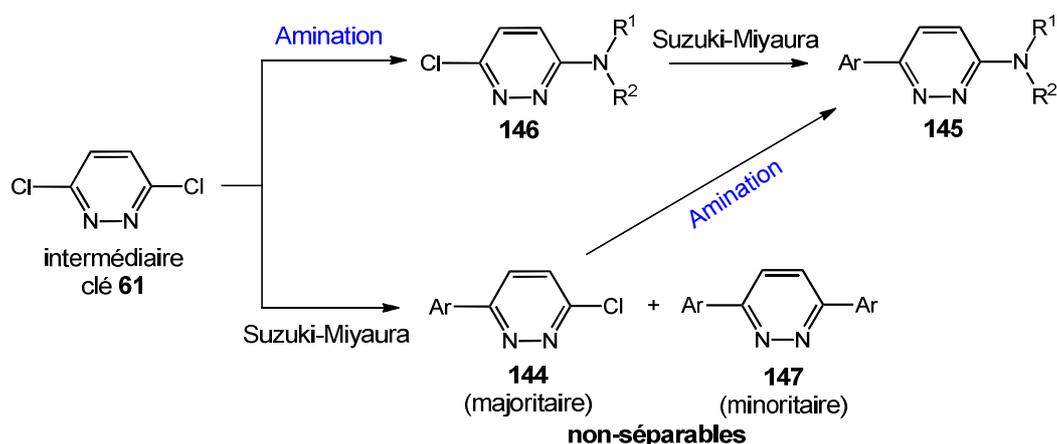


Schéma 42. Méthode convergente de préparation des dérivés de 3-aminopyridazines **145**

3. Méthodes d'aminations pallado-catalysées : réaction de Buchwald-Hartwig

3.1. Etat de l'art

L'introduction d'amines aliphatiques sur une pyridazine par une réaction de couplage de Buchwald-Hartwig (Pd) ou d'Ullmann (Cu) reste à ce jour encore très peu documentée dans la littérature. A notre connaissance, seuls deux exemples de réactions de type Buchwald-Hartwig sont décrits.

Le premier met en jeu un complexe de PdCl₂(dppf)/dppf en présence de ^tBuONa.¹²⁴ Au départ de la 3-chloro-6-phénylpyridazine **144**, la réaction n'a pas abouti. En revanche, le passage par un dérivé iodé **148** a permis d'isoler le composé 3-amino avec un rendement de 75% (schéma 43). Cependant, il est important de noter que cette réaction implique l'utilisation d'un excès d'amine (2.4 éq.), ce qui peut constituer une contrainte lorsque l'amine est chère.

¹²⁴Parrot, I.; Ritter, G.; Wermuth, C. G.; Hibert, M. *Synlett*. **2002**, 7, 1123-1127

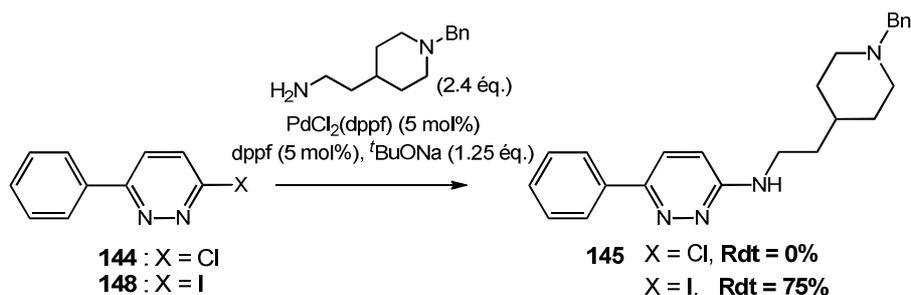


Schéma 43. Exemple d'introduction d'une amine aliphatique par une réaction de couplage de Buchwald-Hartwig

Plus récemment, l'équipe de Z. Wan¹²⁵ a préparé un modulateur de γ -sécrétase, dérivé de 3-aminopyridazine. Au départ de la 6-aryl-3-chloro-4-*iso*-propylpyridazine **149**, le couplage de Buchwald-Hartwig avec la (*S*)-1-(4-fluorophényl)-éthanamine **150** en présence de Pd(OAc)₂/BINAP dans le toluène a permis d'obtenir le dérivé de 3-aminopyridazine **151** attendu avec un rendement de 60% (schéma 44).

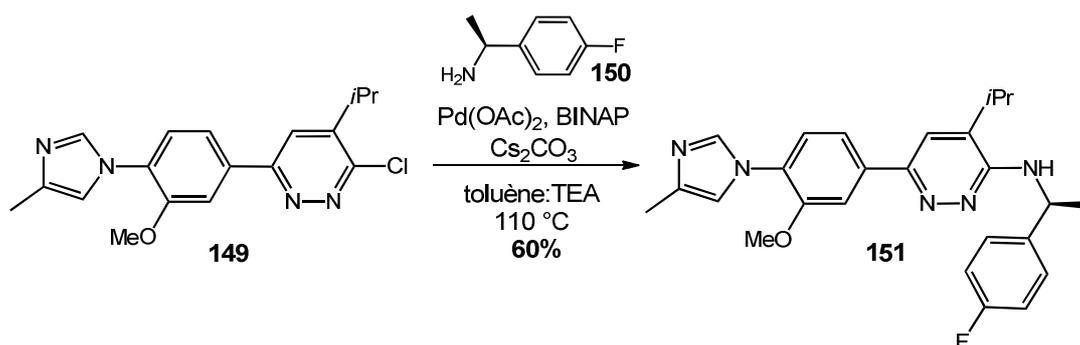


Schéma 44. Exemple d'introduction d'une amine chirale

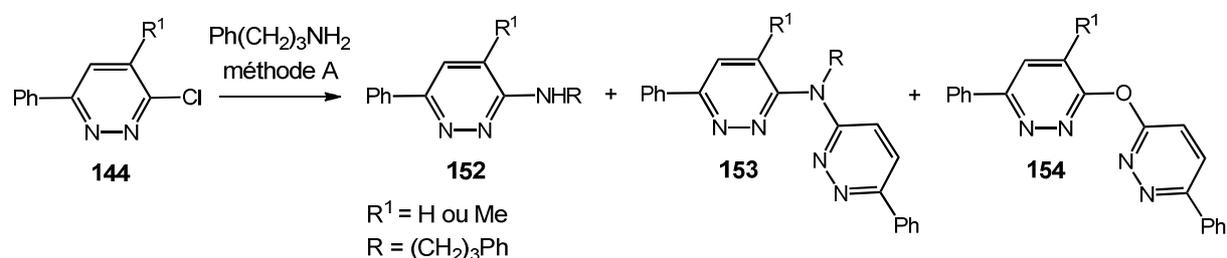
3.2. Travaux personnels

3.2.1. Optimisation d'une réaction modèle

La réaction de Buchwald-Hartwig réalisée dans les conditions employées par Wan¹²⁵ au départ de l'iminochlorure **144** et de la phénylpropylamine n'a pas conduit au dérivé 3-amino **152** attendu. En effet, nous avons observé la formation d'un composé majoritaire, identifié comme le dérivé de di-*N*-hétéroarylation **153** (tableau 21, entrée 1). Il en a été de même

¹²⁵Wan, Z.; Hall, H.; Jin, Y.; Xiang, J.N.; Yang, E.; Eatherton, A.; Smith, B.; Yang, G.; Yu, H.; Wang, J.; Ye, L.; Lau, L.F.; Yang, T.; Mitchell, W.; Cai, W.; Zhang, X.; Sang, Y.; Wang, Y.; Tong, Z.; Cheng, Z.; Hussain, I.; Elliott, J. D.; Matsuoka, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4016-4019

lorsque nous avons modifié la nature du solvant (entrées 2 et 3) et de la température (entrée 4). Cependant, on note que lorsque la réaction est menée dans le DMF, le pourcentage de formation de **152** passe à 20% (entrée 3). Cette augmentation pourrait résulter d'une meilleure solubilité du composé de départ **144**.



Méthode A : phénylpropylamine (1.2 éq.), Pd(Oac)₂ (3 mol%), BINAP (6 mol%), base (1.5 éq), solvant, T°, 4 h

Entrée	R ¹	Base	solvant	T° (°C)	152 ^a (%)	153 ^a (%)	154 ^a (%)
1	H	Cs ₂ CO ₃	toluène	100	3	97(95) ^b	-
2	H	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	100	traces	98	-
3	H	Cs ₂ CO ₃	DMF	100	20	80	-
4 ^c	H	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	60	3	36	-
5 ^d	H	<i>t</i> -BuOK	1,4-dioxane	100	6	18	30 ^e
6	Me	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	100	95	-	-

^aRendements déterminés par HPLC en présence de caféine comme étalon interne ; ^brendement isolé ; ^c60% de **144** récupérés ; ^d46% de pyridazinone **143** récupérés ; ^e identifié par LC/MS

Tableau 21. Introduction d'une amine aliphatique par réaction de Buchwald-Hartwig

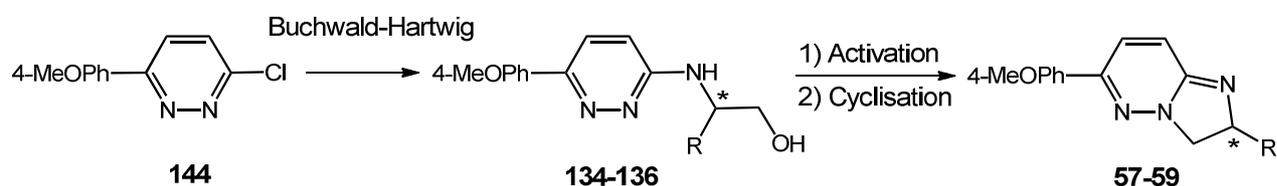
Le remplacement du Cs₂CO₃ par une base plus forte (*t*BuOK) n'a pas abouti (entrée 5). En effet, nous avons observé dans ce dernier cas, la formation d'un nouveau produit identifié par masse comme l'iminoéther **154** (rdt = 30%) et qui résulte d'une attaque directe du *tert*-butylate sur l'iminochlorure **144**. Enfin, la présence d'un méthyle en position 4 de la pyridazine inverse complètement le cours de la réaction avec la formation quasi-quantitative de la 3-aminopyridazine **152** attendue (entrée 6). On retrouve dans ce dernier cas le résultat obtenu par Z. Wan (cf schéma 44). Ce résultat met en avant l'importance de la présence d'un substituant en position 4 de la pyridazine (dans notre cas, le méthyle) pour obtenir sélectivement le mono-adduit **152**.

Ces différents résultats nous ont encouragés à poursuivre notre investigation dans cette réaction de couplage, et ceci dans un double but :

1- disposer d'une méthode d'amination facile et générale pour la préparation de diverses 3-aminopyridazines.

2- pouvoir généraliser cette méthode à des dérivés chiraux tels que les α -aminoalcools, afin de construire les dérivés de dihydroimidazo[1,2-*b*]pyridazine mentionnés dans le chapitre 1 au paragraphe II.6.2. (schéma 45).

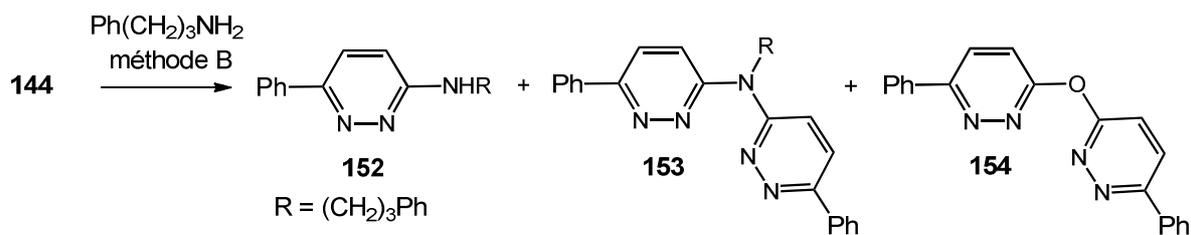
Ce travail a été mené en collaboration avec Jacques Bricard, (ingénieur du laboratoire).



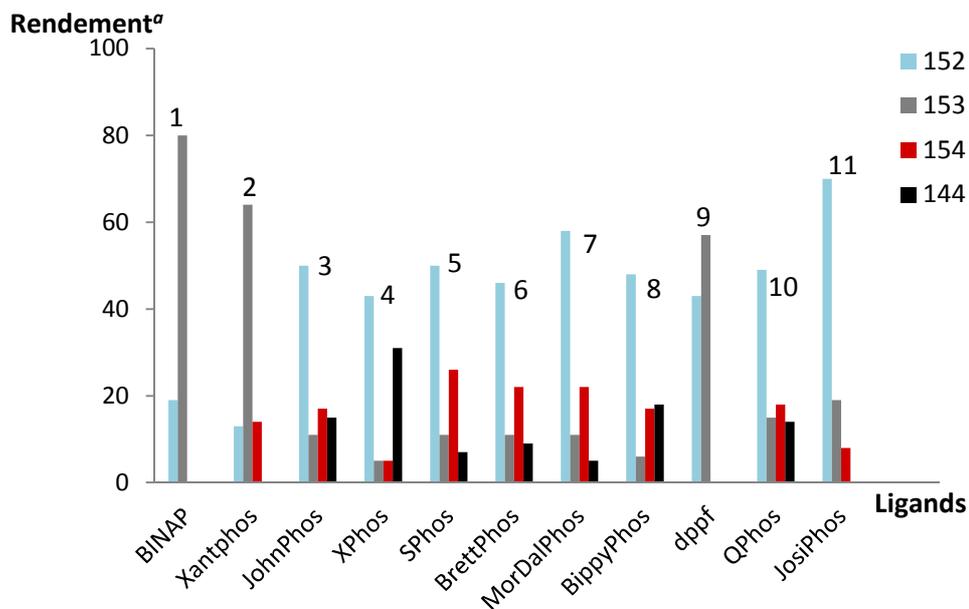
En particulier et en prenant toujours la phénylpropylamine comme amine de référence, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à l'importance de la nature du ligand du catalyseur. Puis nous avons focalisé notre attention sur les autres paramètres de la réaction (nature du catalyseur, de la base, du solvant, température de la réaction et pour finir le loading du catalyseur [Pd]-L).

a. Influence de la nature du ligand (figure 28)

Le Xantphos présente un profil identique au BINAP avec le di-adduit **153** comme produit majoritaire de la réaction (barre 1). L'utilisation de ligands monodentates plus encombrés comme le JohnPhos, XPhos, SPhos et le BrettPhos inverse le profil de sélectivité de la réaction (barres 3-6). Pour chacun de ces ligands, le mono-adduit **152** a été obtenu de manière majoritaire. Cependant, la réaction n'est pas totale et les rendements obtenus pour le di-adduit **153** et l'iminoéther **154** restent significatifs. Le même profil de réaction est observé avec le ligand mixte *P,N*-donneur MorDalPhos et l'hétérobiaryle phosphine BippyPhos (barres 7 et 8). Dans la famille des ferrocènes, le JosiPhos conduit au meilleur résultat avec un rendement de 70% pour l'aminopyridazine **152** (barre 11). De ce fait, nous avons retenu le JosiPhos comme ligand pour la suite de notre étude.



Méthode B : phénylpropylamine (1.2 éq.), Pd(OAc)₂, (2 mol%), Ligand (4 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 éq), DMF, 100 °C, 24 h



^a Les rendements ont été déterminés par HPLC en présence de caféine comme étalon interne

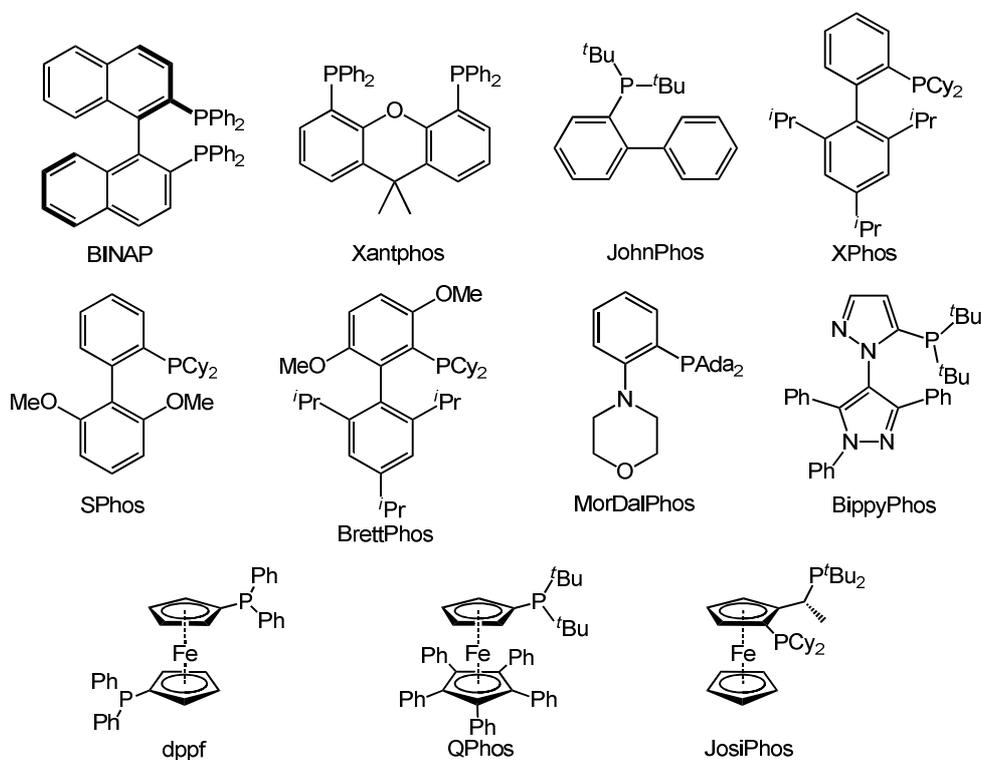
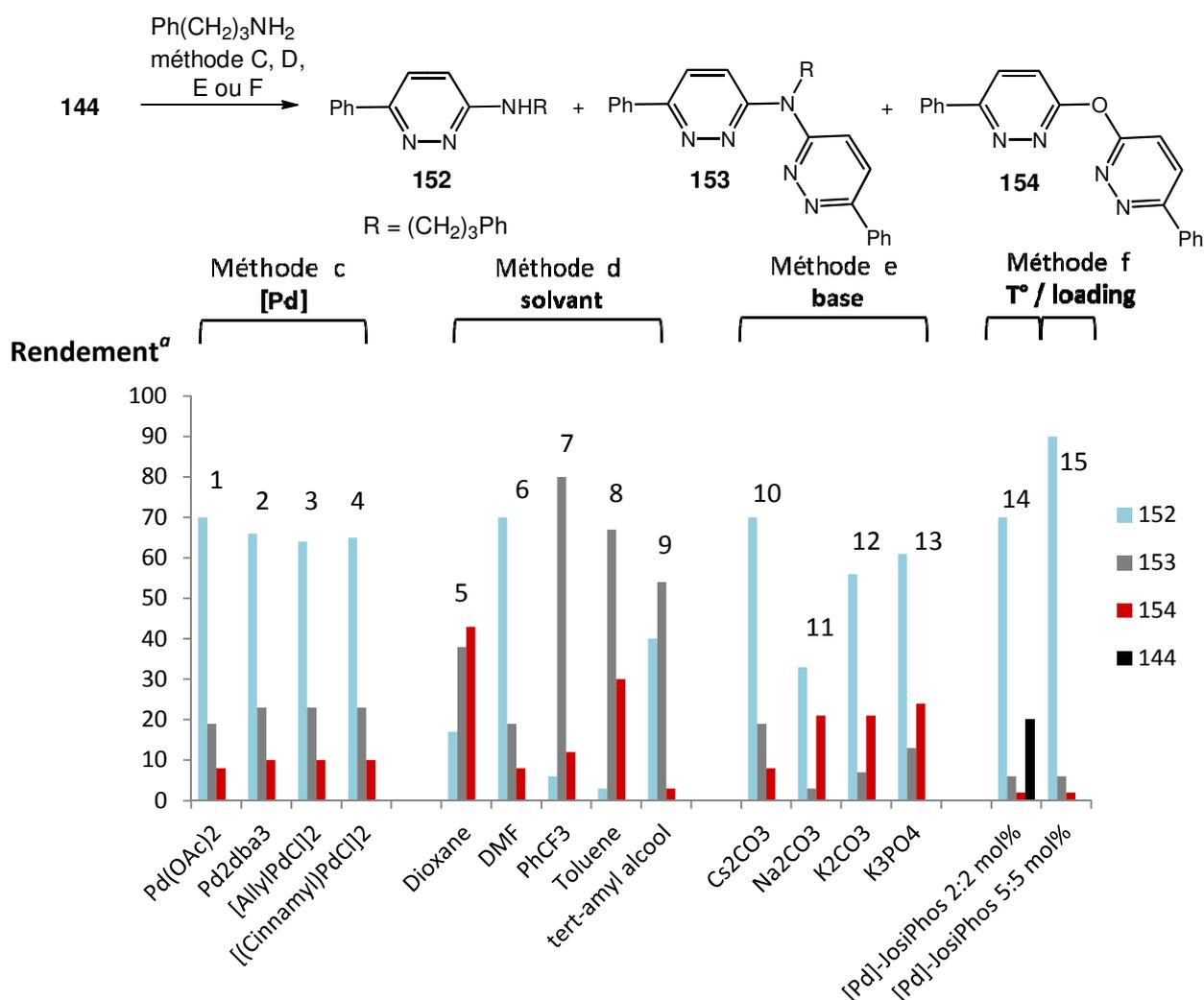


Figure 28. Impact de la nature du ligand

b. Influence des autres paramètres de la réaction (figure 29)



^aLes rendements ont été déterminés par HPLC en présence de caféine comme étalon interne

Méthode C : phénylpropylamine (1.2 éq.), [Pd] (2 mol%), JosiPhos (2 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 éq), DMF, 100 °C, 24 h
 Méthode D : phénylpropylamine (1.2 éq.), Pd(OAc)₂ (2 mol%), JosiPhos (2 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 éq), solvant, 100 °C, 24 h

Méthode E : phénylpropylamine (1.2 éq.), Pd(OAc)₂ (2 mol%), JosiPhos (2 mol%), base (1.5 éq), DMF, 100 °C, 24 h

Méthode F : phénylpropylamine (1.2 éq.), Pd(OAc)₂ (x mol%), JosiPhos (y mol%), Cs₂CO₃ (1.5 éq), DMF, 75 °C, 24 h

Figure 29. Impact du [Pd], base, solvant, température et loading

Les différentes expériences ont mené aux conclusions suivantes :

1- la nature du catalyseur au palladium n'a pas d'influence sur le rendement de la réaction (barres 1-4, rdt₁₅₀ compris entre 65 et 70%).

2- seul le DMF permet d'obtenir le composé **152** avec un rendement correct de 70 % (barres 6). Le toluène et son analogue trifluorotoluène conduisent préférentiellement au dérivé di-N-hétéroaryle **153** (barres 7 et 8). Quant au *tert*-amyl alcool, bien qu'il ait été

précédemment décrit pour éviter la formation de composés tels que le dérivé **154**¹²⁶, il ne permet pas d'établir une réelle sélectivité entre le dérivé mono- **152** et di-*N*-hétéroaryle **153** (barres 9).

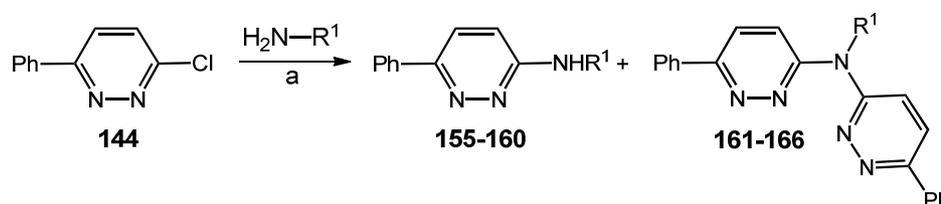
3- le choix de la base peut influencer de manière significative l'efficacité du couplage. Aussi, le remplacement du Cs₂CO₃ par du Na₂CO₃, K₂CO₃ ou K₃PO₄ n'est pas satisfaisant. En effet, bien que le composé **152** ait été obtenu de manière majoritaire, les rendements des produits **153** et **154** s'avèrent non négligeables (barres 11-13).

4- diminuer la température de 25 °C (passage de 100 °C à 75 °C) réduit considérablement la formation des dérivés **152** et **153**. On note cependant que la réaction n'est pas totale (20% de **144**) (barres 14).

5- enfin, toujours à 75 °C, l'augmentation du loading du complexe Pd-JosiPhos de 2 à 5 mol% lorsque la réaction est réalisée à 75 °C semble être un facteur déterminant puisque **152** est obtenu avec un très bon rendement de 90% (barres 15).

Sur la base de ces différents résultats, nous avons sélectionné une combinaison de Pd(OAc)₂ (5 mol%), JosiPhos (5 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 éq.) et DMF à 75 °C comme condition standard pour l'étude du « scope and limitations » de la réaction.

3.2.2. Extension de la réaction à d'autres amines



a) amine (1.2 éq.), Pd(OAc)₂ (5 mol%), JosiPhos (5 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 éq), DMF, 75 °C, 24 h

Entrée	Cmp	R ¹	mono ^a (%)	di-adduit ^a (%)
1	155	Ph	72	17
2	156	Bn	100	-
3	157		94	4
4	158		72	3
5	159		69	11
6	160		12	-

^aLes rendements ont été déterminés par HPLC en présence de caféine comme étalon interne

Tableau 22. Introduction de diverses amines par réaction de Buchwald-Hartwig

¹²⁶Withbroe, G. J.; Singer, R. A.; Sieser, J. E. *Org. Proc. Res. & Dev.* **2008**, *12*, 480-489

Ces conditions de réaction ont été utilisées avec succès pour un ensemble d'amines (tableau 22), qu'elles soient aromatiques (entrée 1) ou aliphatiques (entrées 2-5). Cependant, la réaction au départ de l'éthanolamine n'a pas été satisfaisante (entrée 6). En effet, nous avons pu observer par HPLC la formation de quatre produits. Une analyse de masse du brut réactionnel a permis d'identifier le produit majoritaire comme le dérivé *N,N*-diméthyl-3-amine **167**. La formation de ce dernier pourrait résulter de la présence de diméthylamine dans le DMF anhydre. A côté de ce produit, nous avons obtenu le composé **160** attendu avec un rendement médiocre de 12% ainsi que le dérivé di-adduit *N,O*- **168** avec un rendement identique (rdt = 13%). Enfin, nous avons également observé la présence de 20% du dérivé de *O*-hétéroarylation **169** qui provient de la réaction de la fonction alcool sur l'iminochlorure **144** (schéma 46).

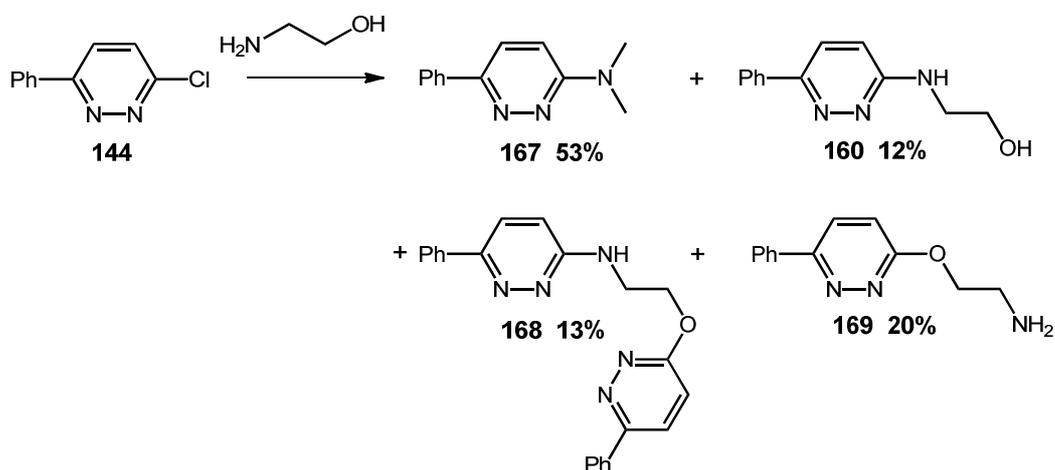


Schéma 46. Produits de la réaction de Buchwald-Hartwig au départ de l'éthanolamine

4. Méthodes d'aminations catalysées par le cuivre : réaction d'Ullmann

4.1. Généralités sur le cuivre

Parallèlement à l'étude pallado-catalysée utilisant le JosiPhos, nous nous sommes intéressés à la réaction d'Ullmann pour introduire des amines primaires aliphatiques sur la pyridazine. Grâce aux groupes de S. Buchwald et de M. Taillefer, cette réaction a été revisitée début 21^e siècle par la mise à disposition de ligands efficaces et polyvalents, permettant la création

d'une liaison C-N dans des conditions plus douces de réaction.¹²⁷ Cette découverte importante permet l'utilisation du cuivre en quantité catalytique. De plus, ce métal est moins coûteux et moins toxique que le palladium.

Par la suite, plusieurs groupes se sont intéressés au développement de nouveaux ligands (figure 30) permettant de concevoir des procédures simples et efficaces.

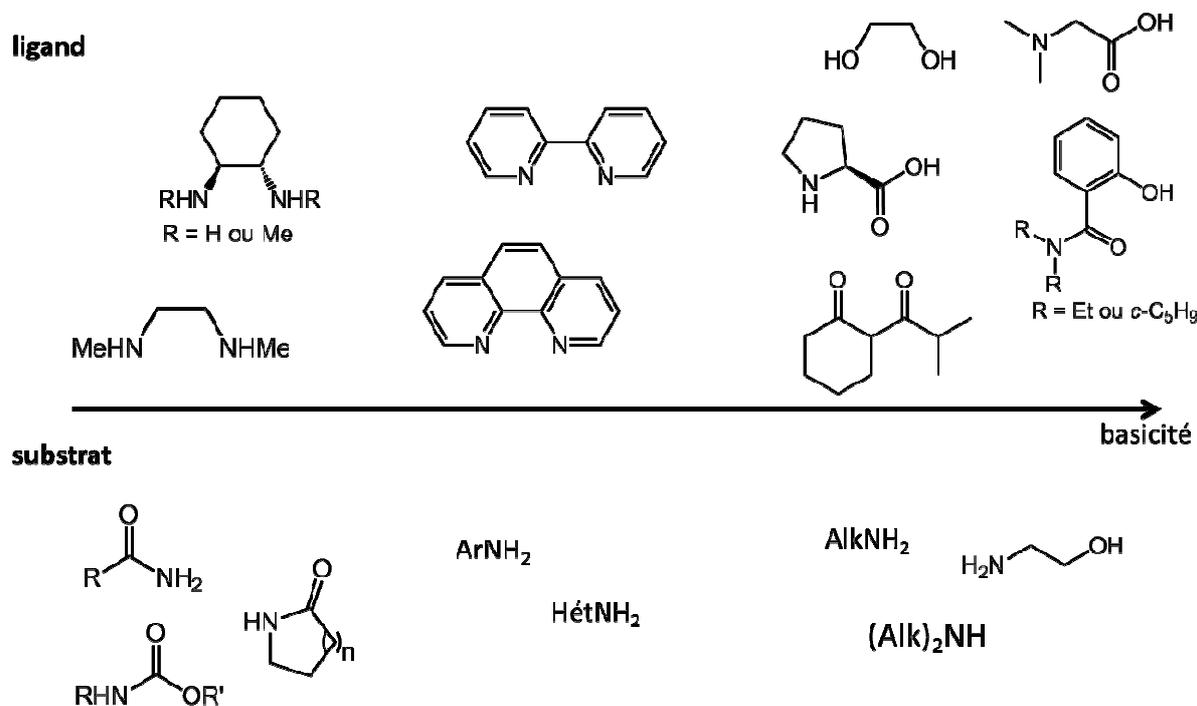


Figure 30. Classement des ligands du cuivre utilisés pour la réaction d'Ullmann en fonction de la basicité de l'amine

Parmi ces ligands, on trouve des ligands chélateurs diamines qui ont montré leur importance pour l'arylation d'amides, lactames et carbamates.¹²⁷ A titre d'exemple, on peut également citer la 2,2'-bipyridine ou la 1,10-phénantroline, employées pour l'arylation d'anilines ou d'aminohétérocycles. Finalement, les ligands bidentates comme l'éthylène glycol¹²⁸, la proline¹²⁹, la *N,N*-diméthylglycine mais aussi les composés dicarbonylés comme l'*iso*-butyrylcyclohexanone¹³⁰ se sont avérés très utiles pour la sélectivité *N*-arylation versus *O*-arylation (figure 31 et schéma 47).

¹²⁷ a) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13-31; b) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3096-3099

¹²⁸ Enguehard, C.; Allouchi, H.; Gueiffier, A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4367-4370

¹²⁹ Yeh, V. S. C.; Wiedeman, P. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6011-6016

¹³⁰ Shafir, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8742-8743

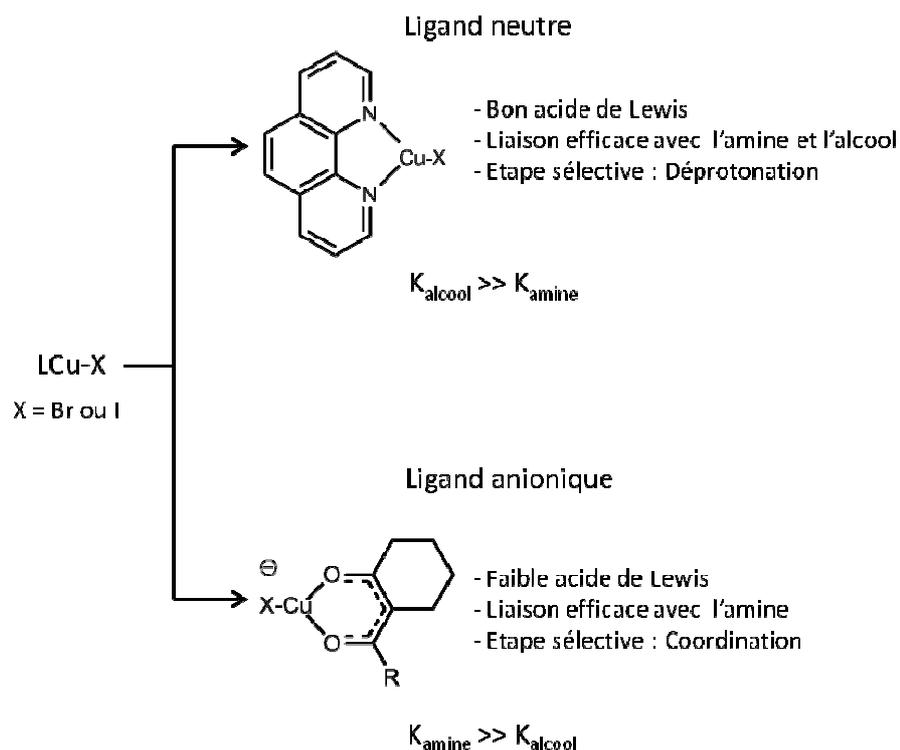
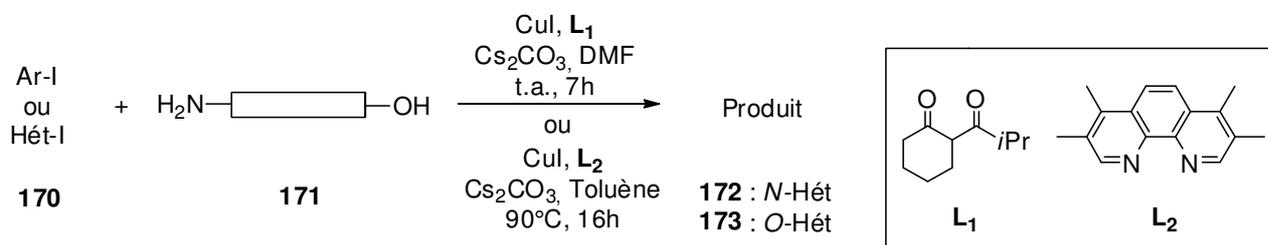


Figure 31. Différence de sélectivité pour l'arylation d'une amine entre un ligand neutre et un ligand anionique.¹³¹



N-arylation (L ₁)			O-arylation (L ₂)		
Cmp	Produit	Rdt %	Cmp	Produit	Rdt %
172		80	173		80

Schéma 47. Sélectivité N- vs O-arylation^{131,132}

Enfin, une étude comparative récente des ligands bidentates a été menée par le groupe de S. Buchwald¹³⁰ au départ du 3,5-diméthylidobenzène. Cette étude a permis de mettre en

¹³¹cf. thèse Hassan Hammoud, Laboratoire d'Innovation Thérapeutique – UMR7200, Université de Strasbourg, **2012**

¹³²Shafir, A.; Lichtor, P. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3490-3491

évidence la grande efficacité de l'*iso*-butyrylcyclohexanone comme ligand des amines primaires (figure 32).

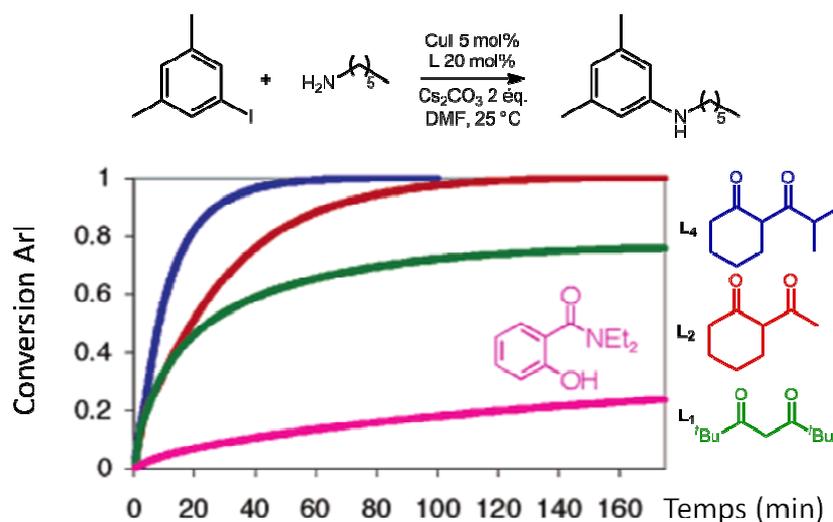


Figure 32. Ligands dicétones efficaces pour la *N*-arylation d'amines primaires

4.2. Travaux personnels

4.2.1. Etude d'une réaction modèle

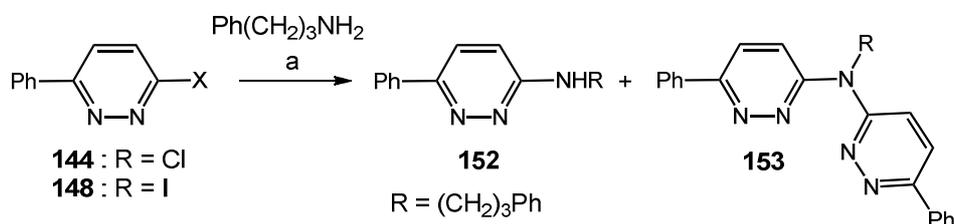
A notre connaissance, la réaction d'Ullmann n'a jamais été appliquée aux dérivés de 3-halogéno-pyridazines. Comme précédemment, nous avons utilisé la phénylpropylamine comme système modèle au départ de la 3-chloro-6-phénylpyridazine **144** ou de la 3-iodo-6-phénylpyridazine **148**. Cette dernière a été préparée en une étape par une réaction d'iodation de **144** en présence de NaI et de TMSCl dans l'acétonitrile¹³³ (schéma 48).

a) NaI (3 éq.), TMSCl (1 éq.), MeCN, 90 °C, 3 h

Schéma 48. Préparation de la 3-iodo-6-phénylpyridazine **148**

¹³³Schlosser, M.; Cottet, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4181-4184

Pour cette étude nous avons pris en compte l'influence 1) du groupement partant, 2) du loading [Cu]-L et 3) de la température. L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau 23.



a) amine (1.2 éq.), CuI (x mol%), *iso*-butyrylcyclohexanone (L, y mol%), Cs₂CO₃ (2 éq.), DMF, T °C, temps (h)

Entrée	X	CuI (x mol%)	L (y mol%)	T° (°C)	temps (h)	Conversion (%)	152 ^a (%)	153 ^a (%)
1	Cl	5	20	90	4	45	45 ^b	-
2	Cl	5	20	90	24	100	100	-
3	I	5	20	90	4	100	100	-
4	I	5	10	90	4	99	99	-
5	I	2.5	5	90	4	97	95	2
6	I	2.5	5	20	24	66	66	-
7	I	2.5	5	55	12	100	98	traces

^aLes rendements ont été déterminés par HPLC en présence de caféine comme étalon interne; ^b45% de **144** récupérés

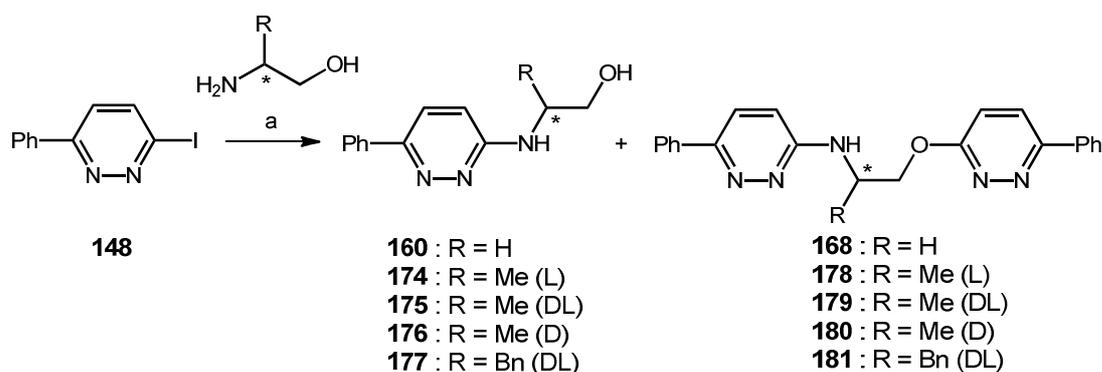
Tableau 23. Introduction d'une amine aliphatique par réaction d'Ullmann

Dans les conditions standard de réaction au départ de l'iminochlorure **144**, nous avons observé 45% de conversion au bout de 4 h (entrée 1). Cette réaction nécessite 20 h supplémentaires pour arriver à une conversion totale du produit de départ (entrée 2). En revanche, au départ du dérivé iodé **148** la réaction est plus efficace puisqu'elle ne requiert que 4 h pour obtenir **152** de manière quantitative (entrée 3). Il est également à noter que quelle que soit la nature de l'halogénure de pyridazine employé, aucune trace du dérivé di-adduit **153** n'a été observé dans les conditions d'Ullmann. Diminuer de moitié le pourcentage de ligand n'affecte pas la conversion (entrée 4). Il en va de même lorsqu'on diminue à la fois la quantité de cuivre et de ligand (entrée 5). Enfin, il semble que la température joue un rôle important dans cette réaction. Lorsque celle-ci est effectuée à température ambiante, on observe que 66% de conversion au bout de 24 h (entrée 6). En réalisant la réaction à 55 °C en 12 h, on obtient 100% de conversion (entrée 7).

4.2.2. Extension de la réaction aux α -aminoalcools

a. Optimisation des conditions de la réaction

Dans un second temps, nous avons généralisé cette réaction aux dérivés d'éthanolamine (tableau 24).



a) amine (1.2 éq.), CuI (x mol%), *iso*-butyrylcyclohexanone (L, y mol%), base (2 éq.), solvant, T °C, temps (h)

Entrée	Cmp	R	Base	CuI (x mol%)	L (y mol%)	Solvant	T° (°C)	Temps (h)	mono ^a (%)	di ^a (%)
1 ^b	160	H	Cs ₂ CO ₃	2.5	5	DMF	55	12	86	6
2	160	H	Cs ₂ CO ₃	2.5	5	DMF	70	4	70	23
3	160	H	Cs ₂ CO ₃	5	10	DMF	70	4	91(74) ^c	9
4	160	H	Cs ₂ CO ₃	5	10	<i>i</i> -PrOH	70	4	83	14
5	160	H	K ₃ PO ₄	5	10	DMF	70	4	94(79) ^c	6
6	174	(L) Me	Cs ₂ CO ₃	5	10	DMF	70	8	89(77) ^c	11
7	175	(DL) Me	Cs ₂ CO ₃	5	10	DMF	70	8	93(70) ^c	7
8	176	(D) Me	Cs ₂ CO ₃	5	10	DMF	70	8	84(63) ^c	16
9	177	(DL) Bn	Cs ₂ CO ₃	5	10	DMF	70	8	70(51) ^{c,d}	9

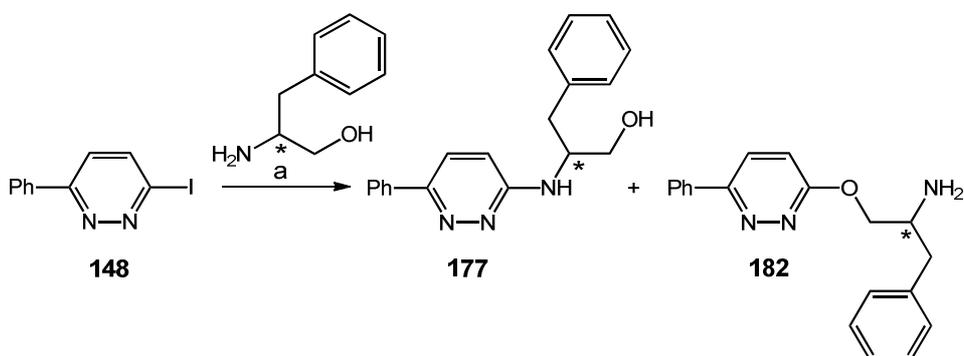
^aLes rendements ont été déterminés par HPLC en présence de caféine comme étalon interne; ^b92% de conversion; ^crendement isolé; ^d10% de *O*-substitué identifié

Tableau 24. Introduction d'un dérivé d'éthanolamine par réaction d'Ullmann

Appliquées à l'éthanolamine, ces dernières conditions de réaction (CuI 2.5 mol%, L 5 mol%, Cs₂CO₃, DMF à 55 °C 12 h) ont conduit à la formation de deux produits (entrée 1). A côté du produit de départ **148** (8%), nous avons obtenu 1) le mono-adduit **160** attendu (86%) et 2) le di-adduit *N,O*- **168** (6%). Lorsque cette réaction est effectuée à 70 °C dans le DMF (entrée 2) ou l'*i*-PrOH (entrée 4), la réaction est totale mais la formation du dérivé di-adduit **168** est plus importante (> 10%). L'augmentation de la charge catalytique (entrée 3) est favorable à la réaction, conduisant à **160** avec un rendement isolé de 74%. Le remplacement du Cs₂CO₃

par du K_3PO_4 montre un profil identique (entrée 5).

Comparativement à l'éthanolamine, la présence d'un substituant en α de l'amine conduit à une diminution du mono-adduit formé, en particulier lorsque le substituant est encombré (entrée 9, composé **177**). Alors que l'alanylol conduit à des rendements similaires à ceux obtenus pour l'éthanolamine (entrées 6-8, rdt = 63-77%), nous n'avons obtenu que 51% du mono-adduit **177** dans le cas du D,L-phénylglycinol. Ce résultat s'explique par la présence du dérivé mono-adduit *O*-substitué **182** (10%) facilement séparable sur colonne de silice (schéma 49).



a) D,L-phénylglycinol (1.2 éq.), CuI (5 mol%), *iso*-butyrylcyclohexanone (L, 10 mol%), Cs_2CO_3 (2 éq.), DMF, 70 °C, 8 h

Schéma 49. Introduction du D,L-phénylglycinol par réaction d'Ullmann

Une perspective intéressante pour ce travail consisterait à réaliser la réaction avec d'autres α -aminoalcools chiraux afin de déterminer la nature de l'encombrement stérique maximum toléré à partir duquel le mono-adduit *O*-substitué se forme.

Enfin, un moyen pour éviter la formation de ce dernier serait 1) de protéger temporairement la fonction alcool terminale ou 2) d'utiliser un α -aminoester comme précurseur de l'alcool.

b. Etude de la chiralité

Nous avons voulu vérifier que les conditions basiques de la réaction d'Ullmann n'étaient pas racémisantes. Pour ce faire, nous avons déterminé la pureté optique de l'énantiomère obtenu par formation d'un sel de diastéréoisomères avec l'acide chiral de Mosher. Dans le cas du composé racémique (figure 33, en noir), nous avons remarqué un dédoublement des signaux des protons du fragment α -aminoalcool. En revanche, aucune trace d'un tel dédoublement n'a été observée au départ des α -aminoalcools énantiomériquement purs

(figure 33, en vert). Ainsi, les conditions utilisées pour l'introduction de petits fragments chiraux via une réaction d'Ullmann permettent de conserver la chiralité de la molécule.

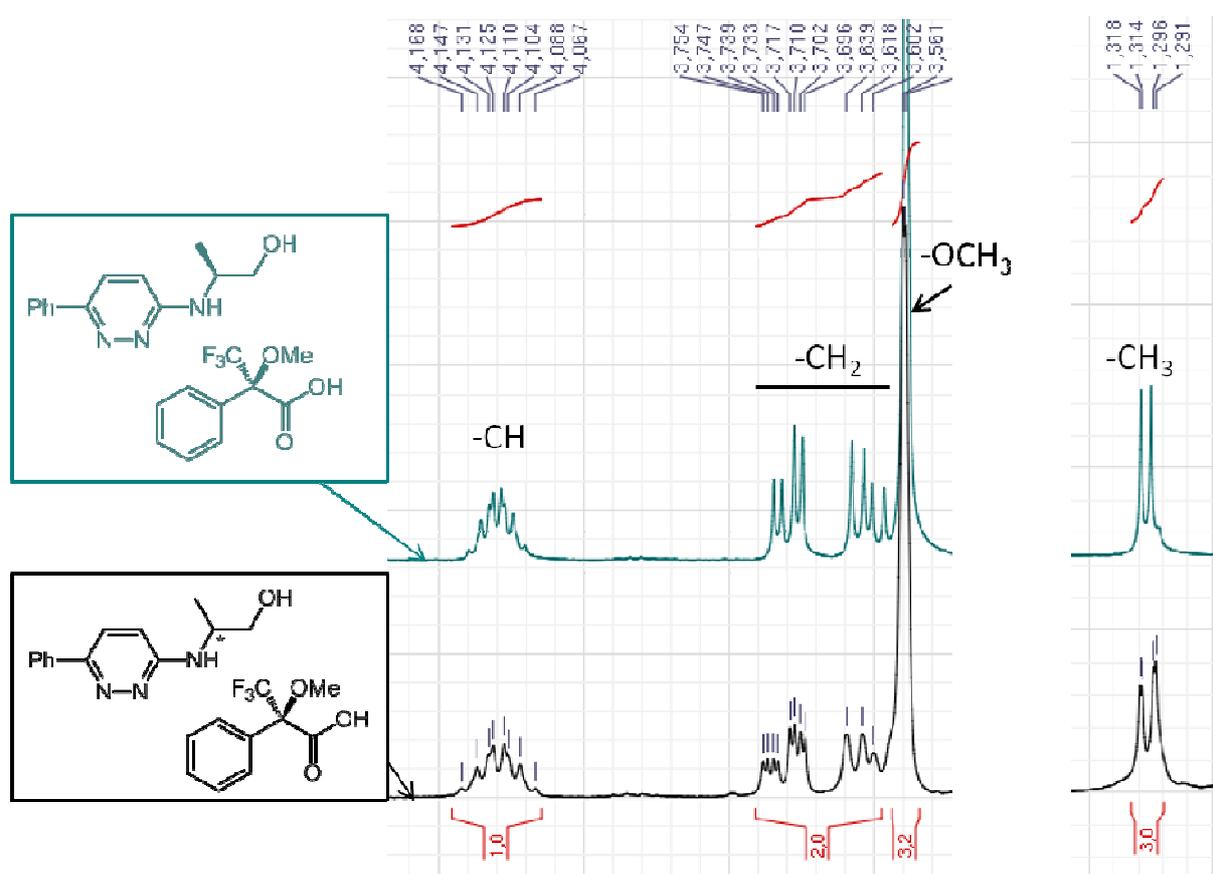


Figure 33. Spectre RMN ¹H des sels de Mosher de 173 (L-Me) et 174 (DL-Me)

5. N-Hétéroarylation d' α -aminoesters : réaction de Buchwald-Hartwig

Ainsi qu'énoncé au paragraphe précédent, une perspective de ce travail serait la synthèse de ces dérivés de 3- α -aminoalcool via le passage par un intermédiaire 3- α -aminoester (schéma 50). En effet, ces dérivés N-hétéroarylés **182** pourraient conduire aux composés **183** par une réaction de réduction en présence de LiBH₄. De plus, cette méthode présente notamment l'avantage d'une bonne disponibilité commerciale des α -aminoesters, contrairement aux α -aminoalcools.



Schéma 50. Passage par un intermédiaire 3- α -aminoester

Ce travail a été mené au laboratoire en collaboration avec le Dr. Hassan Hammoud. En particulier, nous avons appliqué avec succès la réaction de Buchwald-Hartwig entre différents iminochlorures cycliques et différents α -aminoesters. Cette réaction a notamment mis en jeu un complexe de Pd(OAc)₂-BINAP et a conduit à un mélange de mono-adduit **185** et di-adduit **186** (schéma 51).

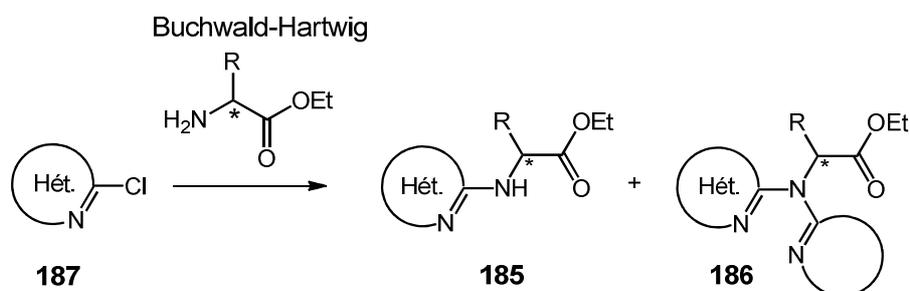


Schéma 51. Introduction d'un α -aminoester par réaction de Buchwald-Hartwig

Nous avons remarqué que le pourcentage de formation du dérivé di-adduit **186** était inversement proportionnel à l'encombrement du substituant R en α de l'amine. Ainsi, en présence d'un groupement méthyle, nous avons observé la formation de 20% du dérivé di-adduit **186**, alors qu'au départ de la leucine ester (R = *i*-Pr), le di-adduit **186** n'existait que sous forme de traces. Enfin, la réaction avec la L-phénylalanine ester a conduit au mono-adduit **185** comme seul produit de la réaction. Ces observations ont été généralisées à différents hétérocycles, dont la 3-chloro-6-phénylpyridazine **144** (rdt₁₈₅ = 66%). De plus, une étude de la chiralité a été menée, permettant de montrer que les conditions réactionnelles de Buchwald-Hartwig employées ne sont pas racémisantes.

La démarche que nous avons effectuée ainsi que les résultats obtenus au cours de ce travail de méthodologie sont présentés dans l'article suivant :

6. Publication

N-Heteroarylation of Chiral α -Aminoesters by Means of Palladium-Catalyzed Buchwald-Hartwig Reaction

Hassan Hammoud, Martine Schmitt, Emilie Blaise, Frédéric Bihel, and Jean-Jacques Bourguignon

J. Org. Chem. **2013**, *78*, 7930-7937.

Il est à noter que l'étape de réduction n'a pas pu être effectuée à ce jour.

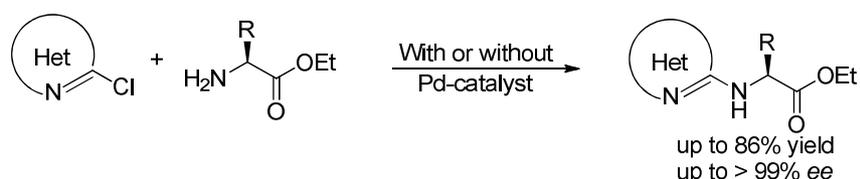
***N*-heteroarylation of chiral α -aminoesters by means of Palladium-Catalyzed Buchwald-Hartwig Reaction**

Hassan Hammoud, Martine Schmitt*, Emilie Blaise, Frédéric Bihel and Jean-Jacques Bourguignon

Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, UMR 7200, Faculté de pharmacie, Université de Strasbourg, 74, route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch, France.

mschmitt@unistra.fr

ABSTRACT:



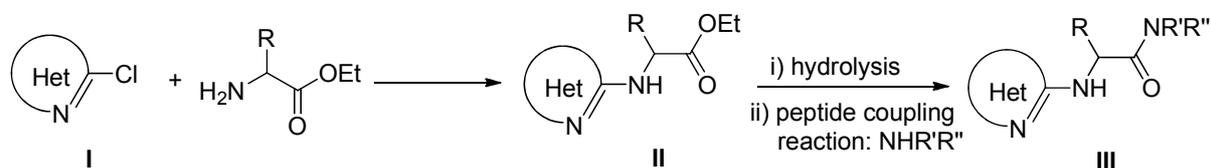
N-heteroaryl- α -aminoacid derivatives are valuable pharmacological agents as peptidomimetics. Classical methods using acid catalysis combined with elevated temperatures could not be applied successfully to both various α -aminoacids and fairly electrophilic heterocyclic partners. Here we demonstrate a mild and versatile method of *N*-heteroarylation of chiral α -aminoesters with no racemization. It involves palladium catalyst using Buchwald-Hartwig conditions and could be extended to various α -aminoacids and azines. We also showed that it is versatile, and leads to *i*) a chemical library of putative peptidomimetics combining diverse azaheterocycles with the chiral α -aminoesters and their corresponding derivatives (amides, alcohols, etc.) *ii*) arginine derivatives designed as NPFF receptor ligands.

INTRODUCTION

Synthesis of metabolically stable peptidomimetics constitutes an efficient approach in drug design.¹ The latter may result from the replacement of a critical peptidic bond by a heterocyclic amidine (cpd III). These compounds are prepared by classical peptidic coupling reaction of the corresponding carboxylic acid with different amines (or peptides). The critical

N-heteroaryl- α -aminoesters II generally result from amination reaction of 2-chloroazines with various chiral α -aminoesters (Scheme 1).

Scheme 1. Synthesis of *N*-heteroaryl- α -aminoesters and amides.



In general, the preparation of these compounds requires relatively drastic experimental conditions such as high reaction temperatures, basic solvents (NMP, DMF, DMSO) and results in low to fair yields. It is also proven or suspected to racemize, when using an optically pure α -aminoester.² However, if the heterocyclic iminochloride is highly reactive (i.e. heterocycles bearing electron-withdrawing groups such as nitro or cyano groups, or electrophilic azines such as pyrimidines and quinazolines), the reaction could be performed in protic solvents in milder experimental conditions.³

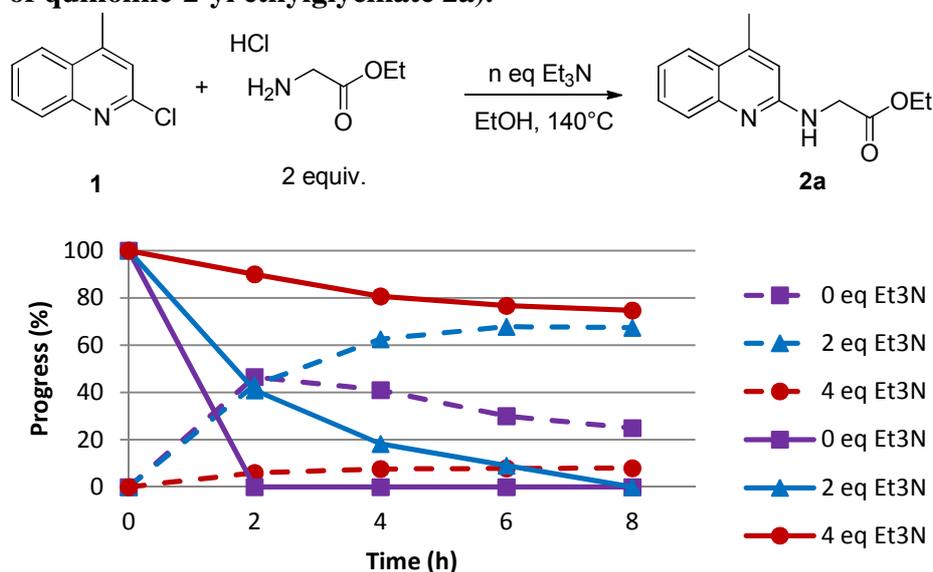
Here we describe a method of *N*-heteroarylation of different chiral α -aminoesters including Phe as a highly sterically hindered representative. The 2-chloro-4-methylquinoline 1 was chosen as a reference for our study, and then the methodology was extended to various azine systems.

RESULTS AND DISCUSSION

Before developing a palladium-catalyzed method, the scope and the limitations of the classical $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ amination reaction of the quinoline 1 in thermic conditions were carefully checked. In order to better estimate the different parameters of the amination reaction, we first examined the reactivity of this system in ethanol with various α -aminoesters by heating the mixture in a sealed tube at 140°C for 8 hours. As the hydrochloride salt of the title α -aminoester was used systematically, we added to the reaction medium increasing amounts of triethylamine to obtain increasing amounts of α -aminoester as the free base. The reaction was monitored by HPLC. The highly reactive glycine ester was first used in the model reaction. The α -aminoester was used in excess (2 equivalents), since it is known it may self-condense and provide the corresponding diketopiperazine.⁴ After 2 hours and without addition of

triethylamine, we observed a complete consumption of the starting 2-chloro-4-methylquinoline 1 (Figure 1).

Figure 1. Influence of acid catalysis in *N*-heteroarylation of α -aminoesters (solid lines indicate the disappearance of starting 2-chloroquinoline 1. Dashed lines indicate the formation of quinoline-2-yl ethylglycinate 2a).

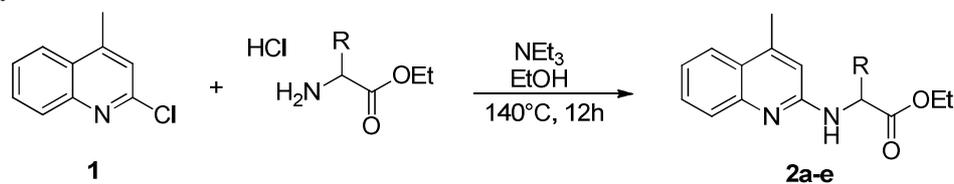


Surprisingly, the reaction medium was composed of 50% of the expected quinoline-2-yl glycinate 2a, and 50% of the corresponding carboxylic acid identified by mass spectroscopy and resulting from important H⁺ catalyzed hydrolysis of 2a (detailed data shown in Supporting Information page S2). It clearly shows the catalytic role played by H⁺ ions and their ability to partially protonate the starting iminochloride and then exacerbating its electrophilic character.⁵ The best experimental conditions providing the expected α -aminoester 2a were found with stoichiometric neutralization of the starting hydrochloride salt of ethyl glycinate (2eq of both glycinate salt and triethylamine), affording 2a in a satisfactory yield (~70%) after 8 hours reaction. With a large excess of triethylamine (glyOEt salt/Et₃N 2/4), the velocity of the reaction was dramatically reduced, as evidenced by both disappearance of 1 and formation of 2a. Figure 1 clearly demonstrates: i) an acid catalytic effect for the amination reaction and ii) an important H⁺-catalyzed hydrolysis of α -amidinoester 2a into the corresponding acid in the reaction medium.

In a second set of experiments, the influence of different α -aminoesters on reactivity was checked (see Table 1). We were able to observe a clear decrease in reactivity of α -aminoesters bearing increasing steric hindrance (entries 2-5). In the case of phenylalanine, 100% of the starting iminochloride could be recovered after 12 hours of reaction, whereas moderately hindered α -aminoesters (R = Me, (CH₂)₂-SMe) led to about 50% completion of the reaction

giving the expected compounds **2b** and **2c** in 40% yield (entries 2 and 3). Finally, this method using acid catalysis was proved to be efficient in the amination reactions of 2-chloroquinoline **1** with only fairly hindered α -aminoesters (glycine, alanine). However it was not satisfactory for N-heteroarylation of phenylalanine, leucine and other relatively bulky α -aminoesters.

Table 1. Influence of steric hindrance of starting α -aminoesters in N-heteroarylation reactions.



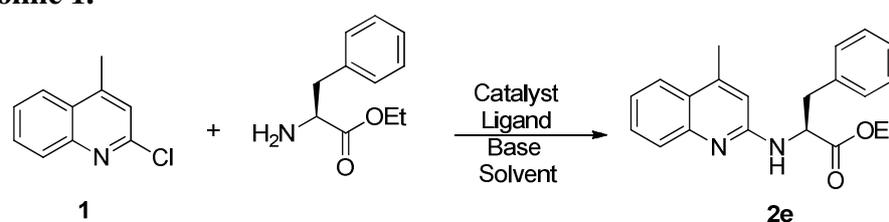
entry	N°	R	Yield ^[a] (%)	
			Starting 1	2
1	2a	H	0	70
2	2b	CH ₃	47	39
3	2c	(CH ₂) ₂ SMe	45	40
4	2d	CH ₂ CH(Me) ₂	56	26
5	2e	CH ₂ Ph	100	0

^[a]isolated product

We decided to explore alternative methods by replacing the acid catalyst by other catalysts such as palladium, or copper. These catalysts were particularly developed in the recent years and applied to various fields of aromatic and heteroaromatic chemistry.⁶ An Ullmann-type N-arylation of α -aminoacids and esters has been recently described.⁷ The authors were using copper iodide in presence of N-phenylhydrazone as catalyst and K₃PO₄ as a base in DMF solution. The method was efficient since it allowed N-arylation of various α -aminoacids in good yields. The critical need of iodoaromatics as starting reagents in this reaction may limit the extension of the method to a large variety of aromatics and heteroaromatics. We focused our interest on palladium-catalyzed amination reactions, as largely introduced by Buchwald and Hartwig.⁸ Recently, the Buchwald-Hartwig reaction was used for N-arylation of α -aminoesters by means of various chloro- and bromo-benzenes.⁹ The yields were satisfactory, but as the authors were using a strong base such as sodium tert-butoxide or potassium hydroxide, they observed important racemization of resulting α -aminoacid derivatives. It is noteworthy that the use of cesium carbonate as a milder base gave no reaction in their conditions. We decided to re-investigate the palladium-catalyzed reaction, by replacing aromatic by heteroaromatic systems. In order to clearly prove the beneficial catalytic effect,

we chose as a model reaction the substitution of the already used 2-chloro-4-methylquinoline 1 with the phenylalanine ethyl ester. It is important to note that in this latter case, no reaction occurred in thermic conditions (entry 5 in Table 1). A systematic evaluation of the ligand, catalyst, base, solvent and temperature parameters was performed at different reaction times (2-8 hours). Results are summarized in Table 2. In general the use of Pd(OAc)₂ as catalyst in dioxane in presence of cesium carbonate was proved to be efficient in Buchwald-Hartwig reactions.¹⁰ Different ligands were used (entries 1-5) and the best results were obtained with BINAP giving a yield of 86% (isolated product). The use of other Pd-catalysts was less satisfactory (entries 6-8). No reaction was observed with a milder base (entry 10). The use of more (entry 11), or less (entries 12-14) basic aprotic solvents was disappointing. Finally, the reaction velocity was significantly reduced at 80°C or 60°C (entries 15-16).

Table 2. Optimization of *N*-heteroarylation of phenylalanine ethylester with 2-chloroquinoline 1.

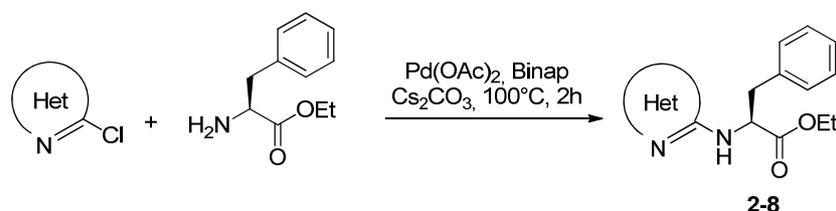


entry	Catalyst	Ligand	Base	Solvent	T °C	Yield (%)		
						2h	4h	8h
1	Pd(OAc) ₂	X-phos	Cs ₂ CO ₃	Dioxane	100	0	0	0
2	Pd(OAc) ₂	S-phos	Cs ₂ CO ₃	Dioxane	100	4	6	6
3	Pd(OAc) ₂	Davephos	Cs ₂ CO ₃	Dioxane	100	4	4	4
4	Pd(OAc) ₂	Xantphos	Cs ₂ CO ₃	Dioxane	100	68 ^[a]	-	-
5	Pd(OAc) ₂	BINAP	Cs ₂ CO ₃	Dioxane	100	86 ^[a]	-	-
6	Pd ₂ (dba) ₃	BINAP	Cs ₂ CO ₃	Dioxane	100	54	60	-
7	Pd(PPh ₃) ₄	BINAP	Cs ₂ CO ₃	Dioxane	100	56	64	-
8	PdCl ₂	BINAP	Cs ₂ CO ₃	Dioxane	100	0	4	5
9	Pd(OAc) ₂	BINAP	K ₂ CO ₃	Dioxane	100	5	9	10
10	Pd(OAc) ₂	BINAP	Et ₃ N	Dioxane	100	0	0	0
11	Pd(OAc) ₂	BINAP	Cs ₂ CO ₃	DMF	100	9	10	12
12	Pd(OAc) ₂	BINAP	Cs ₂ CO ₃	DCM	100	41	-	-
13	Pd(OAc) ₂	BINAP	Cs ₂ CO ₃	Toluene	100	30	33	33
14	Pd(OAc) ₂	BINAP	Cs ₂ CO ₃	MeCN	100	11	13	15
15	Pd(OAc) ₂	BINAP	Cs ₂ CO ₃	Dioxane	80	43	57	67
16	Pd(OAc) ₂	BINAP	Cs ₂ CO ₃	Dioxane	60	33	53	64

^[a]: isolated product

Using the optimized reaction conditions (Pd(OAc)₂, BINAP, Cs₂CO₃, dioxane), we checked extension of the reaction to other 2-chloroazines (Table 3). After a short reaction time (2 hrs), the reaction gave satisfactory yields (66-84% of expected amidine 3-8) with electron-rich (entries 2, 3, 5), or electron-deficient (entries 4, 6, 7) 2-chloroazines.

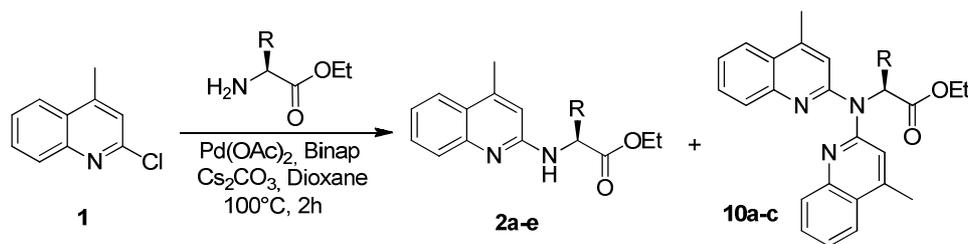
Table 3. Extension of the reaction to other 2-chloroazines.

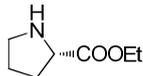


entry	2-chloroazines	N ^o	Yield ^[a] (%)
1		2e	86
2		3	70
3		4	78
4		5	71
5		6	75
6		7	84
7		8	66

^[a]isolated product

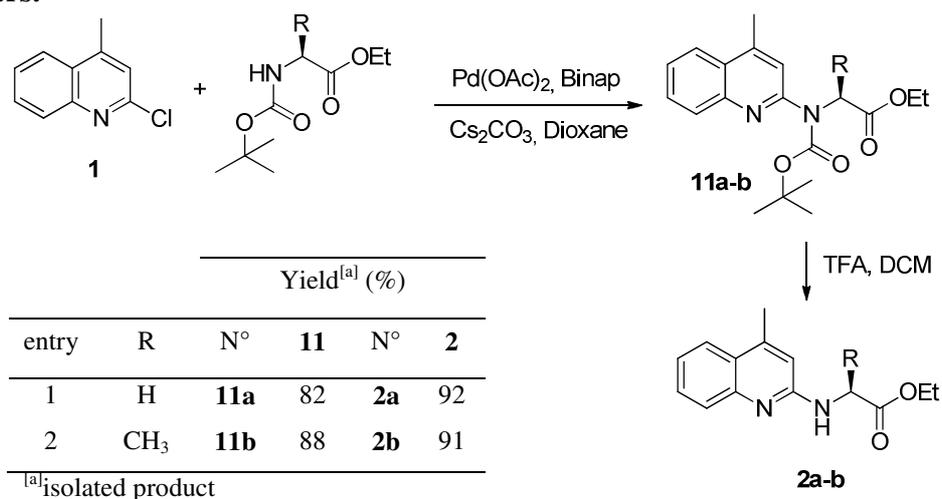
Moreover we examined the generalization of the reaction to other α -aminoesters (Table 4). Besides the expected reaction products 2, a second compound resulting from an additional *N*-heteroarylation of quinoline-2- α -aminoesters 2 took place in a significant manner with the less hindered glycinate (entry 1, 61% of 10a). Only 20% of 10b was observed with alanine, and no side product was observed with the most hindered α -aminoesters (entries 4-7). Our experimental conditions could be successfully applied to *N*-heteroarylation of proline and serine ethylesters, whereas no reaction occurred in the above discussed conditions.⁹

Table 4. Palladium-catalyzed N-heteroarylation of α -aminoesters with 1.

Yield (%)					
entry	R	N°	2	N°	10
1	H	2a	14	10a	61
2	CH ₃	2b	58	10b	19
3	CH ₂ CH(Me) ₂	2d	70	10c	5
4	(CH ₂) ₂ SMe	2c	73	-	0
5	CH ₂ Ph	2e	86	-	0
6	CH ₂ OH	2f	52	-	0
7		2g	73	-	0

In order to avoid this side reaction observed with fairly hindered α -aminoesters, the Buchwald-Hartwig reaction was performed with their corresponding *N*-carbamates (examples given with the most reactive glycine and alanine in Table 5). With *N*-*boc*- α -aminoesters, the reaction gave satisfactory yields, and subsequent deprotection of intermediates 11 with TFA was nearly quantitative. 2a and 2b obtained from this method have the same physical characteristics (¹H and ¹³C NMR for 2a and 2b, and $[\alpha]_D^{20}$ for 2b) as that found with the previous method.

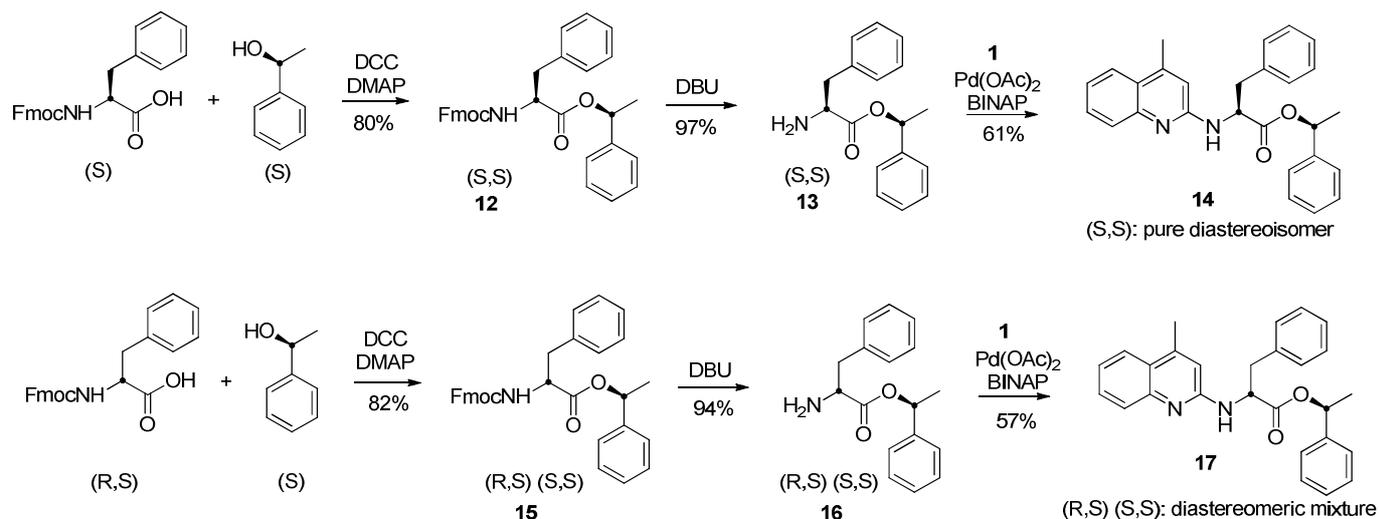
Table 5. Efficient use of *N*-Boc- α -aminoesters derivatives of fairly hindered α -aminoesters.



The goal of this paper is to describe a methodology that can be generalized to various heterocyclic iminochlorides, as well as to all the α -aminoesters and with no racemization. We systematically checked the optically active novel compounds (2a-g, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 17) resulting from coupling different pure α -aminoesters with various azines. Preparation of the corresponding diastereomeric salts by means of S-Mosher acid as chiral solvating agent was particularly useful for our purpose.¹¹ Comparison of ¹H NMR spectra of both the pure and racemic diastereomeric salts clearly showed the optical purity of our compounds (*ee* \geq 99%), as illustrated in Supporting Information (pages S58-S76).

A similar approach was used for phenylalanine derivatives 2-8 suspected to be the α -aminoacids the most sensitive to racemization. The method involves the preparation of the diastereomeric esters 14 and 17, as illustrated in Scheme 2. We synthesized for this purpose the optically pure S,S diastereoisomer 14 by first preparing the optically pure S,S-Fmoc-Phe-O-phenylethyl 13 and reacting it with 2-chloroquinoline. In a similar manner the use of racemic phenylalanine yielded the diastereomeric mixture 16, which was reacted with 1 to provide the quinoline derivative 17 as a diastereomeric mixture.

Scheme 2. Preparation of diastereomeric esters of 2e.

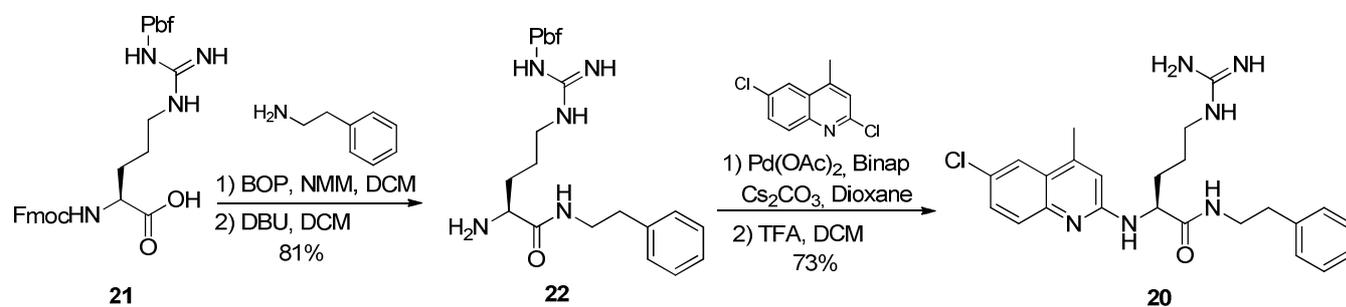


Comparison of ^1H NMR spectra of both compounds **14** and **17** (detailed in the Supporting Information page S77) clearly showed the optical purity of **14** ($ee \geq 99\%$).

Both methods confirmed that *N*-heteroarylation of optically pure α -aminoesters in experimental conditions as described in this paper, fully conserved optical purity of the resulting *N*-heteroaryl- α -aminoester derivatives.

This efficient methodology can be used for preparing optically pure arginine derivatives as ligands of NPF₁ receptors.¹² The synthesis of the quinoline derivative **20** is illustrated in Scheme 3. In particular, the highly sterically hindered arginine amide **22** could be directly submitted to *N*-heteroarylation with **1**, and afforded the final compound **20** in a good yield (73%, 2 steps).

Scheme 3. Synthesis of quinoline-2-yl arginine derivative 20.



CONCLUSION

In summary, we described an efficient, versatile and non racemizing method of N-heteroarylation of diverse α -aminoesters with various azines (pyridines, pyridazines, quinolines) which might be extended to other heterocyclic iminochlorides (azoles, azepines, etc). It is important to note that our method is mild and conserves chirality of the most sensitive α -aminoacid esters such as phenylalanine. Therefore it constitutes a valuable method for building original chiral chemical libraries combining the domain of azaheterocycles (scaffolds) with that of chiral α -aminoesters and corresponding derivatives (decorations). These compounds may serve as intermediates leading to the corresponding carboxylic acids, amides and alcohols of great interest in medicinal chemistry (drug design, or in silico screening of libraries of peptidomimetics).

EXPERIMENTAL SECTION

General Experimental Methods. All reactions were carried out in flame-dried screw cap test tubes with magnetic stirring. Reactions were run under an inert atmosphere of argon gas. Yields refer to isolated compounds, estimated to be >97 % pure as determined $^1\text{H-NMR}$, HPLC. $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$ were recorded at 400 MHz and 100 MHz, respectively, for CDCl_3 solutions. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) for ^1H and for ^{13}C NMR spectra. The coupling constants, J , are reported in Hertz (Hz). TMS was used as the internal reference. High-resolution mass spectra (HRMS) were measured with electrospray ionization (ESI). Melting points (mp [$^\circ\text{C}$]) were taken on samples in open capillary tubes. Anhydrous solvents were supplied by Aldrich in Sureseal bottles and were used as received avoiding further purification.

(S)-(S)-1-phenylethyl-2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-phenylpropanoate **12.** To a solution of Fmoc-phenylalanine (2 g, 5.10 mmol) in dry DCM (15 mL) were added DCC (5.10 mmol, 1 equiv) and DMAP (0.50 mmol, 0.1 equiv). The reaction mixture was first stirred at 0°C for 10 min then (1S)-1-phenylethanol (5.10 mmol, 1 equiv) in DCM (10 mL) was added dropwise. After 2 hours of stirring at room temperature, the resulting mixture was washed with water H_2O (3 x 20mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and the crude mixture was purified by flash chromatography by using EtOAc/heptane (10-90 to 40-60) as eluent to give **12** as a white solid (2 g, 80%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78.5$ (c 1.0, CHCl_3). m.p. $154\text{-}156^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 7.69 (d, 2H, $J=6.8$ Hz), 7.47 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 7.34-7.19 (m, 9H), 7.17-7.03 (m, 3H), 6.78 (d, 2H, $J=6.8$ Hz), 5.89 (q, 1H, $J=5.6$ Hz), 5.15 (d, 1H, $J=6.8$ Hz), 4.65 (q, 1H, $J=5.6$ Hz), 4.37-4.22 (m, 2H), 4.12 (t, 1H, $J=6.8$ Hz), 3.06-2.90 (m, 2H), 1.50 (d, 3H, $J=6.8$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 170.7, 155.5, 143.9, 141.3, 140.6, 135.4, 129.4, 128.6, 128.4, 128.3, 127.7, 127.1, 126.5, 125.2, 125.1, 120.0, 73.9, 67.0, 54.7, 47.2, 38.0, 21.8. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 514.1991, found 514.1984.

(S)-1-phenylethyl-2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-phenylpropanoate

15. Following the procedure of **12** starting from L,D-phenylalanine, the product **15** was obtained as a white solid (2.05 g, 82%). m.p. 153-155 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 7.69 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz), 7.49 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 7.34-7.17 (m, 11H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.76 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 5.87-5.79 (m, 1H), 5.22-5.14 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.37-4.22 (m, 2H), 4.13 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz), 3.09-2.92 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 170.8, 170.6, 155.6, 155.5, 143.9, 143.8, 143.6, 141.3, 141.2, 129.5, 129.4, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.7, 127.7, 127.1, 127.0, 126.6, 126.1, 125.1, 125.0, 120.0, 119.9, 73.9, 73.8, 67.0, 66.9, 54.9, 54.7, 47.2, 47.2, 38.5, 38.0, 22.0, 21.8. HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₂₉NO₄Na [M + Na]⁺ 514.1991, found 514.1997.

(S)-(S)-1-phenylethyl-2-amino-3-phenylpropanoate 13. A solution of the protected aminoester **12** (2 g, 4.00 mmol) and DBU (8.10 mmol, 2 equiv) was dissolved in DCM (30 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h then evaporated to dryness. The crude product was purified by column chromatography on silica gel by using DCM/MeOH (95/5) as eluent to give **13** as yellow oil (1.04 g, 97%). [α]_D²⁰ = +9.7 (*c* 0.8, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 7.29-7.23 (m, 5H), 7.22-7.11 (m, 3H), 7.00-6.97 (m, 2H), 5.87 (q, 1H, *J* = 6.8 Hz), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 5H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 174.2, 141.2, 137.0, 129.3, 128.5, 128.4, 128.0, 126.7, 126.3, 73.0, 55.8, 40.9, 22.0. HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₀NO₂ [M + H]⁺ 270.1488, found 270.1485.

(S)-1-phenylethyl 2-amino-3-phenylpropanoate 16. Following the procedure of **13** starting from **15**, the product was obtained by silica gel chromatography (DCM/MeOH 95/5) to give **16** as yellow oil (1 g, 94%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 7.29-7.11 (m, 9H), 6.98 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 5.87-5.78 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.88-2.71 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 5H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 174.4, 174.3, 141.3, 141.2, 137.3, 137.0, 129.4, 129.3, 128.5, 128.4, 128.0, 126.8, 126.7, 126.3, 126.2, 73.0, 73.0, 55.9, 55.8, 41.2, 40.8, 22.0, 22.0. HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₀NO₂ [M + H]⁺ 270.1488, found 270.1485.

General procedure for the synthesis of α-heteroaryl aminoesters (Method A).

A 5 ml microwave tube was charged with 4-methyl-2-chloroquinoline **1** (1mmol), aminoester (2mmol), Et₃N (2 mmol) and EtOH (2ml). The tube was sealed and the mixture was stirred at 140°C for 12 hours. The resulting solution was cooled to room temperature. The ethanol was evaporated and the crude residue was purified by column chromatography to give the expected product **2a-d**.

General procedure for the synthesis of α-heteroaryl aminoesters (Method B).

Reactions were carried out under argon. As a typical experiment, Iminochloride (1.0 mmol, 1 equiv), amino acid ethyl ester (1.00 mmol, 1 equiv), Cs₂CO₃ (3.0 mmol, 3 equiv), BINAP (0.06 mmol, 0.06 equiv) and Pd(OAc)₂ (0.03 mmol, 0.03 equiv) were added to a flamed-dried microwaves tube in anhydrous dioxane (3 mL). The reaction mixture was nitrogen-flushed then stirred at 100 °C for 3 h. Upon completion, the reaction mixture was cooled then evaporated to dryness. The residue was diluted in water and extracted twice with EtOAc. The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, and then evaporated. The residue was purified by flash chromatography using EtOAc/heptane (20-80 to 60-40) as eluent to afford pure products **2-8**.

Ethyl 2-((4-methylquinolin-2-yl)amino)acetate, 2a. Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters and starting from 4-methyl-2-chloroquinoline and ethyl glycinate, **2a** was obtained as a white solid. Method A: (170 mg, 70%). Method B: (35 mg, 14%). m.p. 131-133 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 7.68 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.63 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.44 (td, 1H, *J* = 2.2 Hz, *J* = 7.6 Hz), 7.17 (td, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.0 Hz), 6.46 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.18 (q, 2H, *J* = 7.20 Hz), 2.45 (s, 3H), 1.24 (t, 3H, *J* = 6.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 171.5, 155.6, 147.6, 145.2, 129.2, 126.9, 124.1, 123.6, 122.3, 112.2, 61.2, 43.4, 18.71, 14.3. HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₇N₂O₂ [M + H]⁺ 245.1284, found 245.1285.

(S)-Ethyl 2-((4-methylquinolin-2-yl)amino)propanoate 2b. Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters and starting from 4-methyl-2-chloroquinoline and ethyl 2-aminopropanoate, **2b** was obtained as a white solid. Method A: (100 mg, 39%). Method B: (150 mg, 58%). [α]_D²⁰ = -23.4 (*c* 1.0, MeOH). m.p. 135-137 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 7.69-7.59 (m, 2H), 7.43 (td, 1H, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.2 Hz), 7.16 (td, 1H, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.2 Hz), 6.45 (s, 1H), 5.09 (bs, 1H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.44 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.19 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 174.9, 155.4, 147.8, 144.8, 129.1, 127.1, 124.1, 123.5, 122.1, 112.3, 61.1, 49.7, 29.7, 18.6, 18.6, 14.3. HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₉N₂O₂ [M + H]⁺ 259.1441, found 259.1440.

(S)-Ethyl 2-((4-methylquinolin-2-yl)amino)-4-(methylthio)butanoate 2c. Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters and starting from 4-methyl-2-chloroquinoline and ethyl 2-amino-4-(methylthio)butanoate, **2c** was obtained as a white solid. Method A: (127 mg, 40%). Method B: (232 mg, 73%). [α]_D²⁰ = -6.5 (*c* 0.85, MeOH). m.p. 130-132 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 7.69 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.45 (td, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.0 Hz), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.95-4.94 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 4H), 1.23-1.18 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 173.6, 155.4, 147.6, 145.0, 129.2, 127.1, 124.1, 123.5, 122.2, 112.3, 61.3, 53.2, 32.2, 30.3, 18.7, 15.6, 14.3. HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₂₁N₂O₂S [M + H]⁺ 305.1318, found 305.1318.

(S)-Ethyl 4-methyl-2-((4-methylquinolin-2-yl)amino)pentanoate 2d. Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters and starting from 4-methyl-2-chloroquinoline and ethyl 2-amino-4-methylpentanoate, **2d** was obtained as a white solid. Method A: (168 mg, 56%). Method B: (210 mg, 70%). [α]_D²⁰ = -49.4 (*c* 1.0, MeOH). m.p. 142-144 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 7.68 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.43 (td, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.2 Hz), 7.18 (td, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.2 Hz), 6.44 (s, 1H), 4.83-4.78 (m, 2H), 4.17-4.07 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.75-1.58 (m, 3H), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.8 Hz), 1.01-0.91 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 174.8, 155.7, 147.8, 144.8, 129.0, 127.1, 124.1, 123.5, 122.1, 112.2, 60.9, 52.6, 42.2, 25.1, 23.0, 22.3, 18.7, 14.3. HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₅N₂O₂ [M + H]⁺ 301.1909, found 301.1907.

(S)-Ethyl 2-((4-methylquinolin-2-yl)amino)-3-phenylpropanoate 2e. Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters and starting from 4-methyl-2-chloroquinoline and ethyl 2-amino-3-phenylpropanoate, **2e** was obtained as a white solid. Method A: (0%). Method B: (287 mg, 86%). [α]_D²⁰ = -14.6 (*c* 0.8, MeOH). m.p. 115-117 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 7.67-7.61 (m, 2H), 7.44 (td, 1H, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.8 Hz), 7.21-7.11 (m, 6H), 6.38 (s, 1H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.21 (qd, 2H, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.0 Hz), 2.42 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃,

25°C) δ 173.2, 155.1, 147.8, 144.9, 136.8, 129.5, 129.1, 128.4, 127.1, 126.8, 124.1, 123.5, 122.2, 112.4, 61.1, 54.9, 38.1, 18.7, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{23}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 335.1754, found 335.1753.

(S)-Ethyl 3-hydroxy-2-((4-methylquinolin-2-yl)amino)propanoate 2f. Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters and starting from 4-methyl-2-chloroquinoline and ethyl 2-amino-3-hydroxypropanoate, **2f** was obtained as a brown solid. Method A: (0%). Method B: (142 mg, 52%). $[\alpha]_D^{20} = +15.8$ (c 1.0, MeOH). m.p. 111-115 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25°C) δ 7.69 (dd, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 7.58 (dd, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 7.46 (td, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.81 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz), 4.23-4.15 (m, 3H), 3.85-3.81 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, $J = 2.0$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25°C) δ 171.3, 155.7, 146.5, 145.8, 129.5, 126.2, 123.9, 123.5, 122.6, 112.6, 66.2, 62.01, 58.2, 18.7, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{19}N_2O_3$ $[M + H]^+$ 275.1390, found 275.1394.

(S)-Ethyl 1-(4-methylquinolin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate 2g. Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters and starting from 4-methyl-2-chloroquinoline and ethyl pyrrolidine-2-carboxylate, **2g** was obtained as a brown solid. Method A: (0%). Method B: (207 mg, 73%). $[\alpha]_D^{20} = +26.1$ (c 0.9, MeOH). m.p. 131-134 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25°C) δ 7.65 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.21-2.19 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 3H), 1.15 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25°C) δ 174.3, 154.7, 148.1, 144.8, 129.03, 127.06, 123.5, 123.3, 121.5, 110.1, 60.6, 59.9, 47.2, 30.1, 24.4, 19.1, 14.3. HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{21}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 285.1597, found 285.1604.

Ethyl 2-(bis(4-methylquinolin-2-yl)amino)acetate 10a. Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters (Method B) and starting from 4-methyl-2-chloroquinoline and ethyl glycinate, **10a** was obtained as a white solid (120 mg, 61%). m.p. 189-191 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25°C) δ 7.77 (d, 4H, $J = 8.2$ Hz), 7.51 (td, 2H, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.2$ Hz), 7.32 (td, 2H, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.2$ Hz), 7.16 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.12 (q, 2H, $J = 8.0$ Hz), 2.51 (s, 6H), 1.68 (t, 3H, $J = 8.0$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25°C) δ 171.2, 155.2, 147.5, 145.3, 129.43, 128.4, 125.5, 124.3, 123.6, 115.6, 60.8, 50.6, 19.1, 14.3. HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{24}N_3O_2$ $[M + H]^+$ 386.1861, found 386.1859.

Ethyl 2-(bis(4-methylquinolin-2-yl)amino)propanoate 10b. Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters (Method B) and starting from 4-methyl-2-chloroquinoline and ethyl 2-aminopropanoate, **10b** was obtained as a white solid (75 mg, 19%). m.p. 197-199 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25°C) δ 7.93 (d, 4H, $J = 7.6$ Hz), 7.63 (td, 2H, $J = 7.6$ Hz, $J = 2.2$ Hz), 7.61 (td, 2H, $J = 7.6$ Hz, $J = 2.2$ Hz), 7.27 (s, 2H), 4.22 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.67-3.59 (m, 1H), 2.61 (s, 6H), 1.27 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.13 (d, 3H, $J = 8.4$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25°C) δ 171.4, 155.3, 147.6, 145.5, 129.5, 128.6, 125.7, 124.5, 123.7, 111.9, 60.9, 55.8, 50.7, 23.7, 16.9, 14.4. HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{26}N_3O_2$ $[M + H]^+$ 400.2020, found 400.2026.

Ethyl 2-((tert-butoxycarbonyl)(4-methylquinolin-2-yl)amino)acetate 11a. Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters (Method B) and starting from 4-methyl-2-chloroquinoline and *N*-*boc*-ethyl glycinate, **11a** was obtained as a white solid (282 mg, 82%). m.p. 102-104 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25°C) δ 7.81-7.74 (m, 3H), 7.35 (td, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz), 7.17 (td, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz), 4.77 (s, 2H), 4.14 (q, 2H, $J =$

7.2 Hz), 2.58 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.18 (t, 3H, $J= 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 170.2, 153.9, 152.9, 146.2, 145.0, 129.1, 128.8, 125.9, 125.1, 123.5, 118.1, 82.1, 60.9, 48.2, 28.2, 19.0, 14.3. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 345.1809, found 345.1806.

Ethyl 2-((tert-butoxycarbonyl)(4-methylquinolin-2-yl)amino)propanoate 11b. Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters (Method B) and starting from 4-methyl-2-chloroquinoline and *N*-*boc*-ethyl 2-aminopropanoate, **11b** was obtained as a white solid (315 mg, 88%). m.p. $131\text{--}134^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 7.91-7.84 (m, 3H), 7.35 (td, 1H, $J= 7.2$ Hz, $J= 1.8$ Hz), 7.17 (td, 1H, $J= 7.2$ Hz, $J= 1.8$ Hz), 4.24 (q, 2H, $J= 7.2$ Hz), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.30 (t, 3H, $J= 7.2$ Hz), 1.09 (d, 3H, $J= 8.0$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 171.9, 154.01, 153.0, 146.3, 145.2, 129.2, 128.9, 126.1, 125.3, 123.6, 115.5, 82.2, 67.8, 48.3, 36.9, 28.3, 19.2, 14.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 359.1965, found 359.1966.

(S)-Ethyl 3-phenyl-2-(pyridin-2-ylamino)propanoate 3. Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters (Method B) and starting from 2-chloropyridine and ethyl 2-amino-3-phenylpropanoate, **3** was obtained as a white solid (189 mg, 70%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.7$ (c 1.0, MeOH). m.p. $89\text{--}91^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 8.02 (dd, 1H, $J= 5.0$ Hz, $J= 2.0$ Hz), 7.31 (td, 1H, $J= 8.5$ Hz, $J= 2.0$ Hz), 7.22-7.09 (m, 5H), 6.53-6.51 (m, 1H), 6.33 (d, 1H, $J= 8.5$ Hz), 4.82-4.74 (m, 2H), 4.08 (q, 2H, $J= 8.5$ Hz), 3.14 (qd, 2H, $J= 8.5$ Hz, $J= 5.6$ Hz), 1.13 (t, 3H, $J= 5.6$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 173.1, 157.2, 147.9, 137.2, 136.6, 129.4, 128.5, 126.9, 113.6, 108.7, 61.1, 55.3, 38.3, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 271.1441, found 271.1446.

(S)-Ethyl 2-((6-methylpyridin-2-yl)amino)-3-phenylpropanoate 4. Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters (Method B) and starting from 6-methyl-2-chloropyridine and ethyl 2-amino-3-phenylpropanoate, **4** was obtained as a white solid (221 mg, 78%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.7$ (c 1.0, MeOH). m.p. $98\text{--}100^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 7.22-7.11 (m, 6H), 6.39 (d, 1H, $J= 8.5$ Hz), 6.13 (d, 1H, $J= 8.5$ Hz), 4.75-4.71 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.54-3.09 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.12 (t, 3H, $J= 8.0$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 173.1, 156.7, 137.6, 136.7, 129.4, 128.4, 126.8, 112.8, 104.9, 60.9, 55.7, 38.4, 24.3, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 285.1600, found 285.1605.

(S)-Ethyl 3-phenyl-2-(pyrimidin-2-ylamino)propanoate 5. Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters (Method B) and starting from 2-chloropyrimidine and ethyl 2-amino-3-phenylpropanoate, **5** was obtained as a pink solid (192 mg, 71%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.5$ (c 1.0, MeOH). m.p. $103\text{--}105^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 8.21 (d, 2H, $J= 8.0$ Hz), 7.21-7.11 (m, 5H), 6.49 (t, 1H, $J= 4.0$ Hz), 5.53 (d, 1H, $J= 8.0$ Hz), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.09 (q, 2H, $J= 8.0$ Hz), 3.13 (qd, 2H, $J= 4.0$ Hz, $J= 8.2$ Hz), 1.12 (t, 3H, $J= 8.2$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 172.3, 161.4, 158.0, 136.3, 129.4, 128.5, 126.9, 111.5, 61.2, 55.2, 38.2, 14.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 272.1393, found 272.1397.

(S)-Ethyl 2-((6-methoxypyridin-2-yl)amino)-3-phenylpropanoate 6. Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters (Method B) and starting from 6-methoxy-2-chloropyridine and ethyl 2-amino-3-phenylpropanoate, **6** was obtained as a white solid (225 mg, 75%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38.9$ (c 1.0, MeOH). m.p. $139\text{--}141^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃, 25°C) δ 7.24-7.09 (m, 6H), 5.97 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 5.91 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 4.77-4.65 (m, 3H), 4.08 (q, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.89-3.11 (m, 2H), 1.12 (t, 3H, *J* = 7.8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 173.2, 163.5, 156.1, 139.8, 136.7, 129.9, 128.5, 126.9, 99.7, 98.14, 60.9, 55.6, 53.1, 38.4, 14.2. HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₁N₂O₃ [M + H]⁺ 301.1547, found 301.1553.

(S)-Ethyl-3-phenyl-2-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)amino)propanoate 7. Following the general procedure for the synthesis of α-heteroaryl aminoesters (Method B) and starting from 5-trifluoromethyl-2-chloropyridine and ethyl 2-amino-3-phenylpropanoate, **7** was obtained as a white solid (284 mg, 84%). [α]_D²⁰ = -31.3 (*c* 1.0, MeOH). m.p. 143-145 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 8.25 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 3H), 7.06 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 6.33-6.29 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.09 (q, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.63-3.14 (m, 2H), 1.16 (t, 3H, *J* = 7.8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 172.6, 172.5, 158.9, 145.8, 145.8, 136.3, 134.1, 129.3, 128.5, 127.5, 125.8, 123.2, 120.5, 116.7, 116.4, 116.1, 115.7, 108.2, 61.4, 55.1, 38.0, 29.7, 14.1. HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₈F₃N₂O₂ [M + H]⁺ 339.1305, found 339.1306.

(S)-Ethyl 3-phenyl-2-((6-phenylpyridazin-3-yl)amino)propanoate 8. Following the general procedure for the synthesis of α-heteroaryl aminoesters (Method B) and starting from 6-phenyl-3-chloropyridazine and ethyl 2-amino-3-phenylpropanoate, **8** was obtained as a white solid (230 mg, 66%). [α]_D²⁰ = -165.7 (*c* 1.0, MeOH). m.p. 253-255 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 8.16 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 7.46-7.45 (m, 3H), 7.21-7.12 (m, 5H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.13 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.28 (dd, 1H, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.0 Hz), 3.11 (dd, 1H, *J* = 12.0 Hz, *J* = 8.0 Hz), 1.16 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 171.6, 156.4, 151.9, 137.5, 133.0, 132.9, 132.5, 130.5, 130.4, 129.7, 128.3, 128.0, 125.3, 63.1, 57.7, 38.6, 14.4. HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₂N₃O₂ [M + H]⁺ 348.1709, found 348.1715.

(S)-(S)-1-phenylethyl-2-((4-methylquinolin-2-yl)amino)-3-phenylpropanoate 14. Following the general procedure for the synthesis of α-heteroaryl aminoesters (Method B) and starting from 4-methyl-2-chloroquinoline and **13**, **14** was obtained as a white solid (250 mg, 61%). [α]_D²⁰ = -15.5 (*c* 1.0, CHCl₃). m.p. 111-113 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 8.03 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.88 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.69-7.60 (m, 3H), 7.47 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.17-7.04 (m, 7H), 6.53 (s, 1H), 5.97 (q, 1H, *J* = 7.6 Hz), 5.53 (s, 1H), 4.19 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.42 (s, 1H), 1.48 (d, 3H, *J* = 7.6 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 171.5, 155.6, 147.4, 144.3, 138.0, 129.7, 129.5, 129.3, 129.0, 128.1, 127.4, 126.3, 125.9, 123.7, 123.6, 121.9, 121.1, 112.1, 58.3, 42.1, 29.8, 22.8, 18.8. HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₂₇N₂O₂ [M + H]⁺ 411.2067, found 411.2069.

(S)-1-phenylethyl-2-((4-methylquinolin-2-yl)amino)-3-phenylpropanoate 17. Following the general procedure for the synthesis of α-heteroaryl aminoesters (Method B) and starting from 4-methyl-2-chloroquinoline and **16**, **17** was obtained as a white solid (233 mg, 57%). m.p. 105-107 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 7.65-7.59 (m, 3H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 17H), 7.06-7.04 (m, 3H), 6.89-6.87 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.86-5.78 (m, 2H), 5.13-4.96 (m, 4H), 3.21-3.16 (m, 3H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.48 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.34 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 172.8, 172.6, 155.3, 155.2, 147.8, 147.7, 146.6, 144.9, 144.8, 141.3, 141.1, 136.9, 136.5, 129.6, 129.5, 129.2, 129.1, 128.8, 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.2, 126.8, 126.7, 126.5, 126.1, 125.3, 124.2, 124.1, 123.7, 123.5, 123.4, 122.2, 122.1, 114.7, 112.5,

112.4, 73.2, 73.1, 55.3, 55.0, 38.2, 37.8, 22.0, 21.9, 18.9, 18.6. HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{27}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 411.2067, found 411.2067.

General procedure for *N*-Boc deprotection of **11.** Compound **11** (0.5 mol) and trifluoroacetic acid (2 mL) were mixed in DCM (2 mL). After 1 hour, TFA and DCM were evaporated and the crude sample was triturated with Et_2O to provide the desired solid products **2a** or **2b**.

(*S*)-2-amino-*N*-(pbf)-5-guanidino-*N*-phenethylpentanamide **22.** BOP (4 mmol, 1.3 eq) was added to a solution of Fmoc-L-Arg (Pbf)-OH (3 mmol) and NMM (4 mmol, 1.3eq) in DCM (12 mL). The resulting mixture was then stirred at rt for 10 min, and after this time, phenethylamine (4 mmol, 1.3eq) was added to the solution. After 12 hours at rt, the mixture was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (20 mL), HCl 1N (20 mL) and then H_2O (20 mL). The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was re-dissolved in anhydrous DCM (30 mL) and DBU (5.2 mmol, 2eq) was added. The final solution was stirred at rt until TLC showed complete consumption of starting material (1 hour). The solvent was evaporated under vacuum, and the residue was purified by chromatography on silica gel (DCM then DCM / MeOH 95/5) to give the desired product as a white solid (1.22 g, 81%). $[\alpha]_D^{20} = +3.9$ (*c* 0.35, $CHCl_3$). m.p. 89.2-91.3 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25°C) δ 7.40 (bs, 1H), 7.18-7.06 (m, 5H), 6.23 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.08 (bs, 2H) 2.89-2.85 (m, 5H), 2.71 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.63 (bs, 2H), 1.42-1.49 (m, 2H), 1.37 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25°C) δ 173.9, 169.1, 158.8, 156.6, 138.8, 138.2, 132.9, 132.2, 128.8, 128.7, 128.5, 126.4, 124.9, 117.6, 86.4, 60.8, 54.1, 43.3, 40.5, 35.6, 31.6, 28.6, 25.3, 19.3, 17.9, 12.5. HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{40}N_5O_4S$ $[M + H]^+$ 530.2795, found 530.2800.

(*S*)-2-(6-chloro-4-methylquinolin-2-yl)amino)-5-guanidino-*N*-phenethylpentanamide **20.** Following the general procedure for the synthesis of α -heteroaryl aminoesters (Method B) and starting from 6-chloro-4-methyl-2-chloroquinoline and **22**, pbf derivatives was obtained as a brown solid without further purification. This product (0.5 mmol) and trifluoroacetic acid (3 mL) were mixed in DCM (3 mL). After 1 hour, TFA and DCM were evaporated and the crude sample was purified by inverse flash chromatography using methanol 10 to 80% in water as eluent to give **20** as a white solid (331 mg, 73%). $[\alpha]_D^{20} = +13.3$ (*c* 0.8, $CHCl_3$). m.p. 198.3-199.9 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25°C) δ 7.58 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.48 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.39 (dd, 1H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 2.2 Hz), 7.12-7.07 (m, 4H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.92 (t, 1H, *J* = 6.8 Hz), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.29-3.34 (m, 3H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25°C) δ 172.7, 158.4, 155.7, 151.1, 146.6, 142.7, 134.5, 134.2, 132.6, 132.4, 132.0, 129.9, 129.6, 126.5, 118.2, 56.3, 44.6, 44.2, 38.9, 32.3, 26.9, 21.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{30}ClN_6O$ $[M + H]^+$ 453.2164, found 453.2165.

Use of *S*-Mosher acid as a chiral solvation agent. Diastereomeric salts were prepared directly in an NMR tube by mixing 10 mg of the α -aminoester derivatives with 1 equivalent of a standard solution of *S*-Mosher acid in $CDCl_3$ or in MeOD. All salts except for that of **8** were dissolved in $CDCl_3$. Due to low solubility in $CDCl_3$, the salt of **8** was dissolved in MeOD. Racemic and enantiomerically pure compounds **2b-g**, and enantiomerically pure compounds of phenylalanine derivatives **3-8** were used as a starting material for syntheses of those salts.

ACKNOWLEDGMENT

This project was supported by the Alsace region (Région Alsace), the University of Strasbourg (UdS), and the National Center of Scientific Research (CNRS). We thank Mr. Patrick Wehrung for providing the high-resolution mass spectra.

SUPPORTING INFORMATION

Influence of acid catalysis, optical purity studies, ^1H and ^{13}C NMR spectra. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

REFERENCES

- (1) (a) Gante, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699. (b) Callahan, F. J.; Bean, J. W.; Burgess, J. L.; Eggleston, D. S.; Hwang, S. M.; Kopple, K. D.; Koster, P. F.; Nichols, A.; Peishoff, C. E.; Samenen, J. M.; Vaskpo, J. A.; Wong, A.; Huffman, W. F. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3970. (c) Ho, K. K.; Auld, D. S.; Bohnstedt, A. C.; Conti, P.; Dokter, W.; Erickson, S.; Feng, D.; Inglese, J.; Kingsbury, C.; Kultgen, S. G.; Liu, R. Q.; Masterson, C. M.; Ohlmeyer, M.; Rong, Y.; Rooseboom, M.; Roughton, A.; Samama, P.; Smit, M. J.; Son, E.; Louw, J. V. D.; Vogel, G.; Webb, M.; Wijkman, J.; You, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2724. (d) Giannis, A.; Kolter, T. *Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244. (e) Belvisi, L.; Gennari, C.; Mielgo, A.; Potenza, D.; Scolastico, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 289. (f) Ramanathan, S. K.; Keeler, J.; Lee, H. L.; Reddy, D. S.; Lushington, G.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1059. (g) Blomberg, D. Brickmann, K. Kihlberg, J. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 10937.
- (2) (a) Du, W.; Jewell, J. P.; Lin, L. S.; Colandrea, V. J.; Xiao, J. C.; Lao, J.; Shen, C. P.; Bateman, T. J.; Reddy, V. B. G.; Ha, S. N.; Shah, S. K.; Fong, T. M.; Hale, J. J.; Hagmann, W. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5195. (b) Chandrika, P. M.; Yakaiah, T.; Rao, A. R. R.; Narsaiah, B.; Reddy, N. C.; Sridhar, V.; Rao, J. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 846. (c) Bursavich, M. G.; Lombardi, S.; Gilbert, A. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4113.
- (3) (a) Chayer, S.; Essassi, E. M.; Bourguignon, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 841. (b) Ho, K. K.; Auld, D. S.; Bohnstedt, A. C.; Conti, P.; Dokter, W.; Erickson, S.; Feng, D.; Inglese, J.; Kingsbury, C.; Kultgen, S. G.; Liu, R. Q.; Masterson, C. M.; Ohlmeyer, M.; Rong, Y.; Rooseboom, M.; Roughton, A.; Samama, P.; Smit, M. J.; Son, E.; Louw, J.; Vogel, G.; Webb, M.; Wijkman, J.; You, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2724.
- (4) (a) Santos, C.; Mateus, M. L.; Santos, A. P.; Moreira, R.; Oliveira, E.; Gomes, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1595. (b) Falorni, M. Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *8*, 1669. (c) Goolcharran, C.; Borchardt, R. T. *Pharm. Sci.* **1997**, *87*, 283. (d) Witiak, D. T.; Nair, R. V.; Schmid, F. A.; *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1228.
- (5) Maghioros, G.; Schlewer, G.; Wermuth, C. G.; *Nouv. J. Chem.* **1983**, *11*, 667.
- (6) (a) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13. (b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338.
- (7) Jiang, Q.; Jiang, D.; Jiang, Y.; Fu, H.; Zhao, Y. *Synlett.* **2007**, *12*, 1836.
- (8) (a) Hartwig, J. F. *Synlett.* **1997**, *4*, 329. (b) Buchwald, S. L.; Mauger, C.; Mignani, G.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 23. (c) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609. (d) Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131. (e) Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. (f) Yang, B.; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125. (g) Fors, B.P.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15914. (h) Fors, B.P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3505. (i) Sheng, Q.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4109. (j) Vo, G. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11049.
- (9) Ma, F.; Xie, X.; Ding, L.; Gao, J.; Zhang, Z. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 9405.

- (10) (a) Salomé, C.; Schmitt, M.; Bourguignon, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1033. (b) Salomé, C.; Schmitt, M.; Bourguignon, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3798.
- (11) (a) Navratilova, H. *Chirality*. **2001**, *13*, 731. (b) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.
- (12) Simonin, F.; Schmitt, M.; Laulin, J. P.; Laboureyras, E.; Jhamandas, J. H.; MacTavish, D.; Matifas, A.; Mollereau, C.; Laurent, P.; Parmentier, M.; Kieffer, B. L.; Bourguignon J. J.; Simonnet, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. (PNAS)* **2006**, *103*, 466.

II. Les 4-aminopyridazines

1. Généralités sur les 4-aminopyridazines

Le déplacement de l'amine en position 3 vers la position 4 de la pyridazine est très peu décrit dans la littérature (figure 34). En comparaison des publications qui traitent des 3-aminopyridazines, le nombre de publications concernant les 4-aminopyridazines est beaucoup plus faible. Ce nombre est resté relativement constant depuis les années 1970 (de l'ordre de 50 à 150 publications par période de 5 ans). A l'inverse, le nombre de publications sur les 3-aminopyridazines a fortement augmenté à partir des années 2000. Cette croissance exponentielle peut être notamment attribuée à l'explosion des couplages métallo-catalysés à la fin des années 1990. On note une tendance similaire pour les brevets.

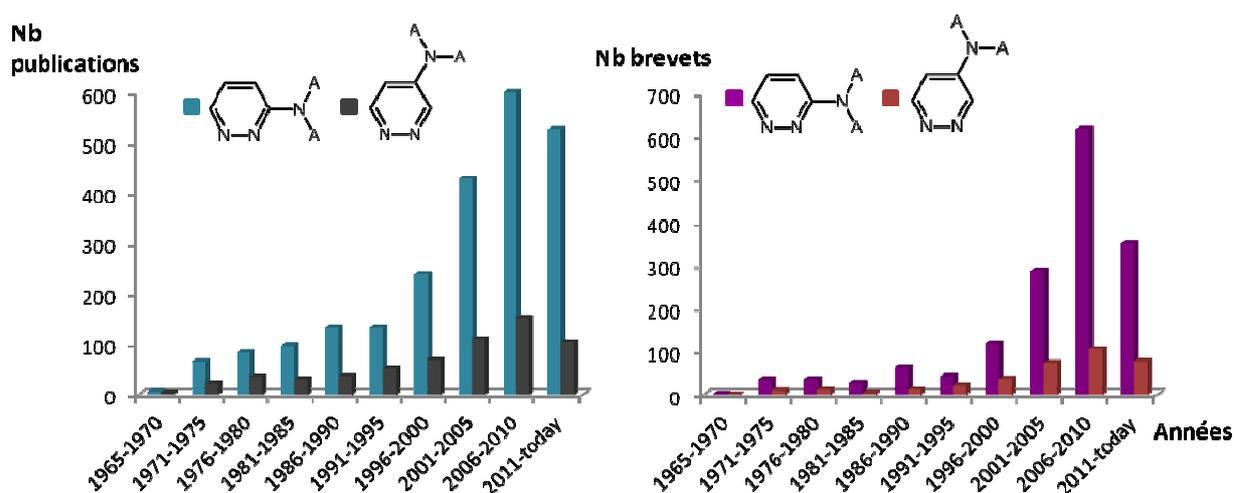


Figure 34. Nombre de références des 3- et 4-aminopyridazines par périodes de 5 ans

2. Méthodes de préparation des 4-aminopyridazines

2.1. Etat de la littérature

Parmi les raisons qui pourraient expliquer cette différence notable du nombre de références entre les systèmes 3- et 4-aminopyridazine, la quasi-absence de méthodes de synthèse des 4-aminopyridazines apparaît comme l'argument principal dans cette discussion. A notre connaissance, la méthode de la littérature la plus directe en termes d'économie d'atomes,

met en jeu une réaction de rétro Diels-Alder au départ des 1,2,4,5-tétrazines **188** (schéma 52).¹³⁴ Cependant, cette méthode souffre 1) d'une faible disponibilité de ces tétrazines et 2) de la non-sélectivité de la réaction en présence d'une tétrazine non-symétrique.

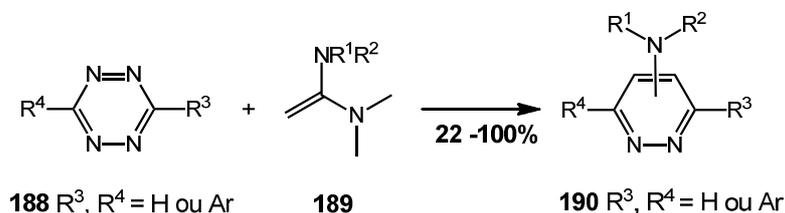


Schéma 52. Méthode d'accès direct aux dérivés de 4-aminopyridazines **190 par réaction de rétro Diels-Alder**

En 1989, le groupe de W. Coates décrit une réaction one-pot mettant en jeu l'acétophénone **191** et l'acide glyoxylique **192** comme décrit dans le schéma 53.¹³⁵ Dans ces conditions, la 4-amino-6-phénylpyridazinone **193** a été obtenue avec un rendement de 59%.

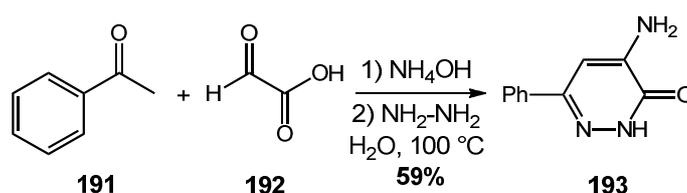


Schéma 53. Préparation de la 4-amino-6-phénylpyridazinone **193**

Cette réaction a été ré-utilisée plus récemment par le groupe de R. Lewis.¹³⁶ Néanmoins, aucune exemplification de cette réaction n'a été réalisée au départ d'autres amines.

En 2004, P. Blurton décrit dans un brevet¹³⁷ l'introduction régiosélective en position 3 d'un groupement aryle sur la 3,5-dichloropyridazine **194** en présence d'un organozincique. La réaction conduit aux 3-aryl-5-chloropyridazines **195** avec des rendements de l'ordre de 58 %. Cependant, aucune donnée n'est disponible quant à l'attaque de l'organozincique sur le

¹³⁴ a) Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781-794; b) Rickborn, B. *Organic Reactions* **1998**, *53*, 223; c) Figeys, H. P.; Mathy, A.; Dralants, A. *Synthetic Communications* **1981**, *11*, 655-662; d) Boger, D. L.; Patel, M. *Prog. Heterocycl. Chem.* **1989**, *1*, 30-84.; e) Müller, K.; Sauer J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2541-2544; f) Sauer, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, **1996**, *6*, 901-955

¹³⁵ Coates, W. J.; McKillop, A. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1077-1090

¹³⁶ Mitchinson, A.; Blackaby, W. P.; Bourrain, S.; Carling, R. W.; Lewis, R. T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2257-2260

¹³⁷ Blurton, P.; Burkamp, F.; Fletcher, S. R.; Hollingworth, G. J.; Jones, A. B.; Mciver, E. G.; Moyes, C. R.; Rogers, L. WO 2004/046133 A1, **2004**

chlorure d'aryle. Une dernière étape de réaction de Buchwald-Hartwig permet d'insérer une amine en position 4 avec un rendement modeste de 31% (schéma 54, composé **196**).

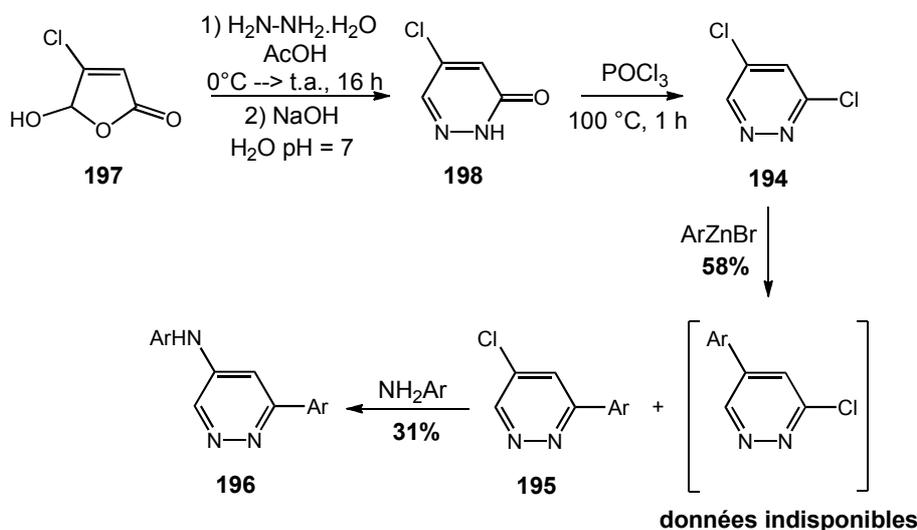


Schéma 54. Préparation de 4-amino-6-arylpypyridazines **196** au départ du précurseur de choix 3,5-dichloropyridazine **194**

En 2007, M. Norman utilise la 3-chloro-5-méthoxypyridazine¹³⁸ **199** comme forme désymétrisée de la 3,5-dichloropyridazine **194**.¹³⁹

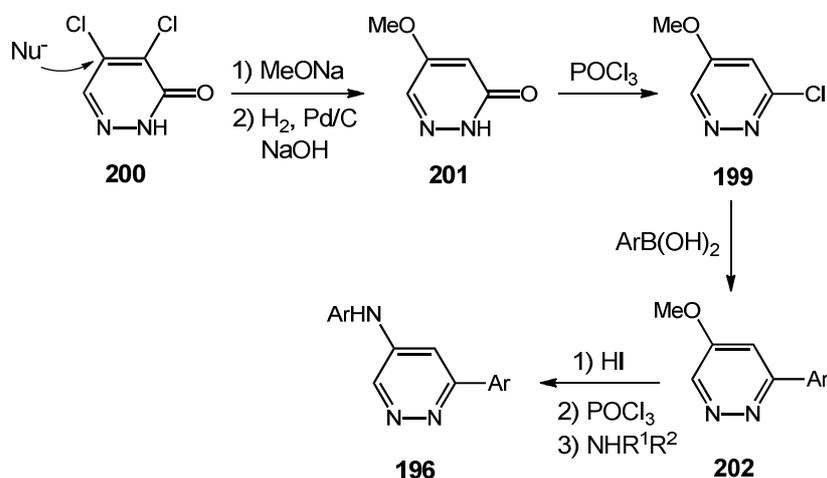


Schéma 55. Utilisation d'une forme désymétrisée de 3,5-dichloropyridazine pour la préparation de 4-amino-6-arylpypyridazines **196**

¹³⁸Bryant, R. D.; Kung, F.-A.; South, M. S. *J. Het. Chem.* **1995**, *32*, 1473-1476

¹³⁹Norman, M. H.; Zhu, J.; Fotsch, C.; Bo, Y.; Chen, N.; Chakrabarti, P.; Doherty, E. M.; Gavva, N. R.; Nishimura, N.; Niery, T.; Ognyanov, V. I.; Rzasa, R. M.; Stec, M.; Surapaneni, S.; Tamir, R.; Viswanadhan, V. N.; Treano, J. J. *S. J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3497-3514

Cette dernière est obtenue de manière régiosélective au départ de la 4,5-dichloropyridazinone **200** comme illustré dans le schéma 55. Une réaction de Suzuki-Miyaura suivie d'une réaction d' S_NAr après déprotection et réactivation, conduisent aux dérivés de 4-amino-6-arylpyridazine **196**.

Enfin, le groupe de Cao a mis au point en 2008¹⁴⁰ une synthèse de 5-amino-6-arylpyridazinones (composés **203a-c**) au départ de la 5,6-dichloropyridazinone **204b** (schéma 56). Cette dernière est obtenue par hydrolyse de la 3,4,6-trichloropyridazine **205** en présence d'acétate de sodium dans l'acide acétique. A la différence des deux travaux précédents, l'introduction de la fonction amine se fait en premier, c'est-à-dire avant l'étape de réaction de Suzuki-Miyaura. Cependant, bien que cette stratégie permette d'apporter de la diversité en position 3, des rendements plus faibles sont observés lorsque la pipéridine en position 4 est remplacée par d'autres amines secondaires telles que la *N,N*-diméthylamine ou l'azépane (composés **203a-c**). De plus, cette réaction n'a pas été étendue aux amines primaires.

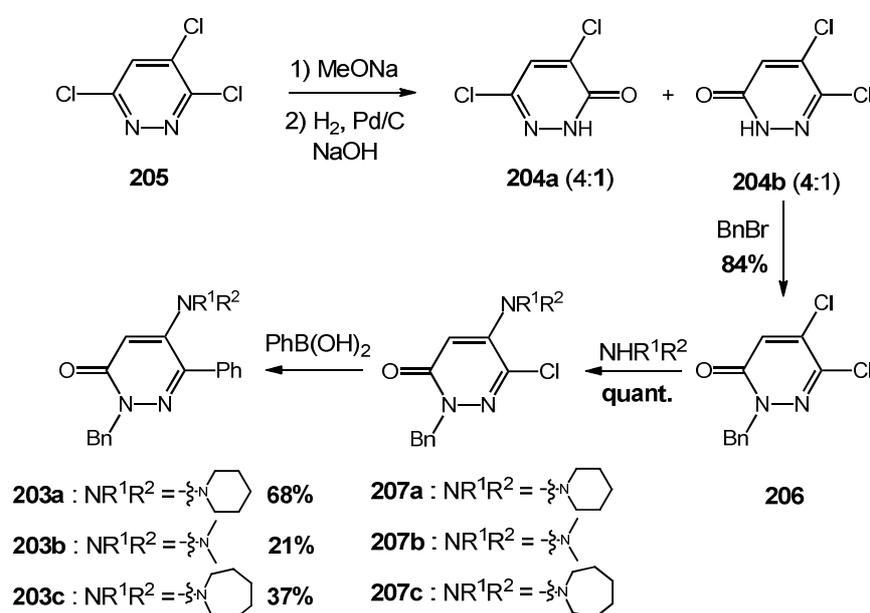


Schéma 56. Utilisation de la 5,6-dichloropyridazinone **204b pour la préparation des 5-amino-6-arylpyridazinones **203a-c****

¹⁴⁰Cao, P.; Qu, J.; Burton G.; Rivero, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7204-7208

2.2. Travaux personnels

Au laboratoire, nous avons voulu développer une méthode de synthèse originale permettant de contrôler de manière efficace la substitution de toutes les positions des 4-aminopyridazines, et ce, dans le but de construire rapidement une chimiothèque de composés présentant un maximum de diversité.

Nous avons choisi de focaliser notre attention sur les 3,4,5- (**208**) et 3,4,6-trichloropyridazines **205**, faciles d'accès, comme point de départ pour nos synthèses (schéma 57). Dans la littérature, leur réactivité vis-à-vis des amines est bien décrite.¹⁴¹ Alors que la 3,4,5-trichloropyridazine **208** conduit à un mélange de composés 4- (**209a**) et 5-aminés (**209b**) dans un rapport 1:1.1 respectivement^{141b}, la réaction d'amination au départ de la 3,4,6-trichloropyridazine **205** et de la benzylamine permet d'obtenir régiosélectivement le dérivé 4-amino-3,6-dichloropyridazine **210a** (schéma 57).

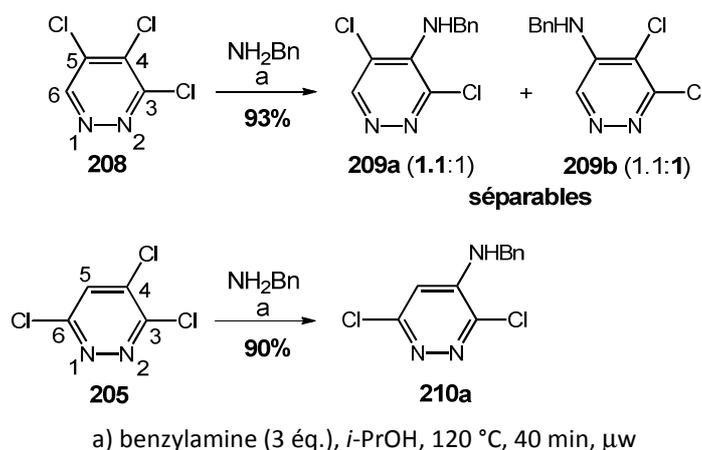
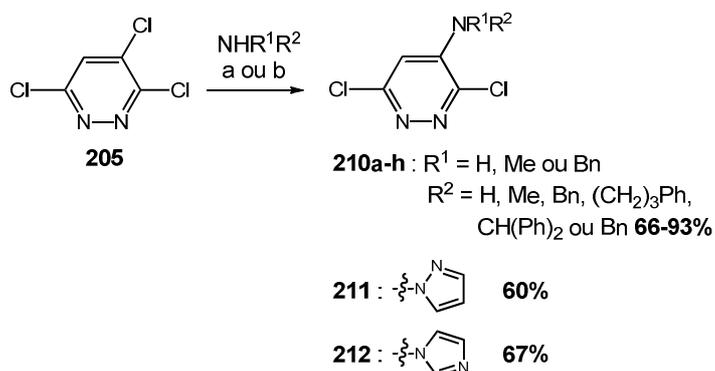


Schéma 57. Préparation des 4-aminopyridazines **209a-b** et **210a**

Nous avons mis à profit la bonne régiosélectivité de **205** pour étendre la réaction d'amination à d'autres amines aliphatiques mais également à de petits hétérocycles tels que le pyrazole et l'imidazole (schéma 58).

¹⁴¹a) Crossland, I; Kofod, H. *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 2131-2135; b) Romero, D. L.; Olmsted, R. A.; Poel, T. J.; Morge, R. A.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Kopta, L. A.; Friis, J. M.; Hosley, J. D.; Stefanski, K. J.; Wishka, D. G.; Evans, D. B.; Morris, J.; Stehle, R. G.; Sharma, S. K.; Yagi, Y.; Voorman, R. L.; Adams, W. J.; Tarpley, W. G.; Thomas, R. C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3769-3789



a) cf. partie expérimentale de la publication pour composés **210a-h**; b) hétérocycle (1.1 éq.), K_2CO_3 (1.2 éq.), DMF, 50 °C, 6 h

Schéma 58. Extension de la réaction d'amination à d'autres amines aliphatiques et aromatiques

Par la suite, nous nous sommes intéressés à la réactivité des composés **209a-b** et **210a-h** vis-à-vis des réactions pallado-catalysées. En particulier, nous avons observé une régiosélectivité de l'iminochlorure en position 3 pour la réaction de Suzuki-Miyaura. Nous avons alors mis au point les conditions opératoires (choix du catalyseur au palladium, du ligand, du solvant et de la température) de manière à limiter la formation de l'attaque en position 6. Ces résultats ont notamment mis en évidence une assistance de l'azote en position 4 du cycle, comme l'illustre le schéma 59. Cette régiosélectivité de la réaction de Suzuki-Miyaura a été étendue au couplage de Sonogashira et à la réaction d'hydrogénolyse pallado-catalysée d'un iminochlorure en présence d'acide formique.

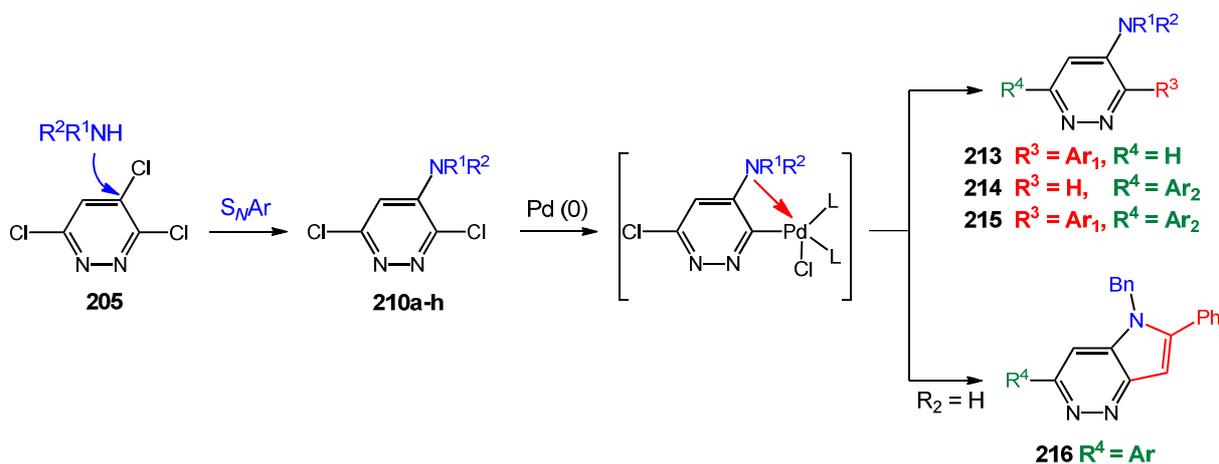


Schéma 59. Réactivité des 4-aminopyridazines vis-à-vis des réactions pallado-catalysées

L'ensemble de ces travaux a fait l'objet d'une publication (voir ci-après) soumise au *Journal of Organic Chemistry*.

3. Publication

Access to 4-Alkylaminopyridazine Derivatives via Nitrogen-Assisted Regioselective Pd-Catalyzed Reactions

Emilie Blaise,^{†,‡} Arthur E. Kümmerle,[§] Hassan Hammoud,[†] João Xavier de Araújo-Júnior,[□] Frédéric Bihel,[†] Jean-Jacques Bourguignon,[†] and Martine Schmitt^{*,†}

[†]Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, UMR 7200, Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg, 74 Route du Rhin, BP 60024, 67400 Illkirch, France.

[‡]Prestwick Chemical, Boulevard Gonthier d'Andernach 67400 Illkirch, France

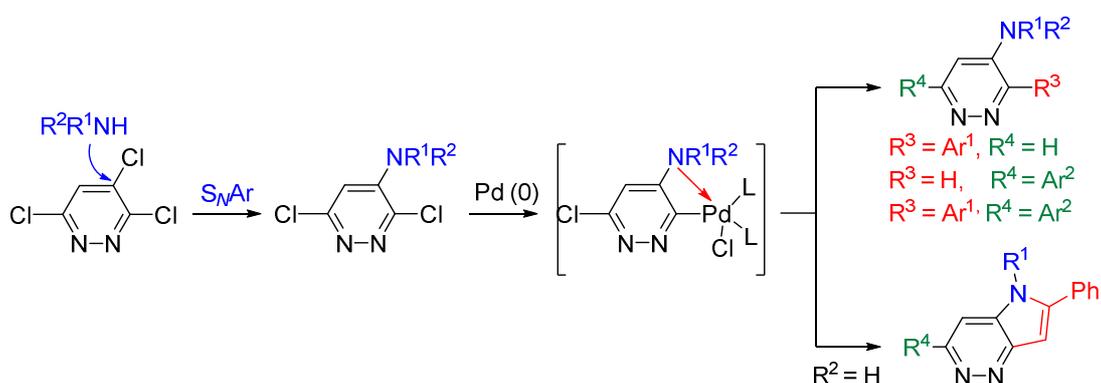
[§]Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ 23890-000, Brazil

[□]Instituto de Química e Biotecnologia, Escola de Enfermagem e Farmácia Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL, 57072-900 Brazil

mschmitt@unistra.fr

KEYWORDS: 4-alkylaminopyridazine, nitrogen assisted, Pd-catalyzed reaction, regioselective

ABSTRACT



3-substituted, 6-substituted and unsymmetrical 3,6-disubstituted 4-alkylaminopyridazines were prepared from a sequence of three chemo- and regioselective reactions combining amination and palladium-catalyzed cross-coupling reactions, such as reductive dehalogenation and Suzuki-Miyaura reactions. Extension of the methodology to Sonogashira reaction yielded a novel class of 3-substituted pyrolopyridazines.

INTRODUCTION

Pyridazines constitute a family of compounds that presents an increasing interest in modern drug design and discovery.¹ An important number of publications dealing with biologically active pyridazine derivatives belonging to almost all therapeutic classes have been published since 1970, which led to constantly increasing number of reports, especially in the last decade. In particular, considerable attention has been devoted to various 6-substituted 3-aminopyridazines because of their synthetic versatility² and their response profiles.³ Pyridazine derivatives have provided some pre-clinical candidates and several FDA,⁴ including the antidepressant drug Minaprine⁵ and its metabolite Moxiraprine as an anti-Parkinson drug⁶ (Figure 1). However, the displacement of the amino group from position 3 to position 4 remains largely unexplored. Only a few examples of relatively unsubstituted 4-aminopyridazine derivatives are related in the literature (Figure 1).⁷⁻⁸ One of the reasons for smaller representation of 4-aminopyridazines compared to 3-aminopyridazines in literature is the absence of high-yielding and reliable methods of their synthesis.⁹⁻¹²

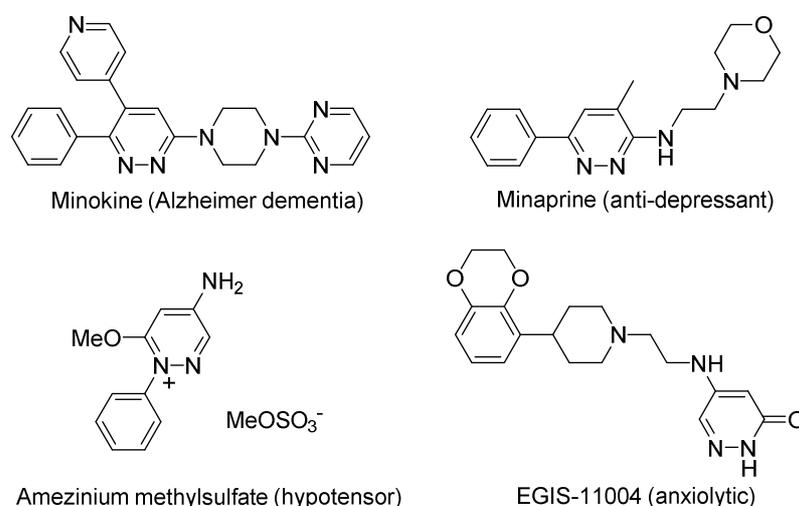
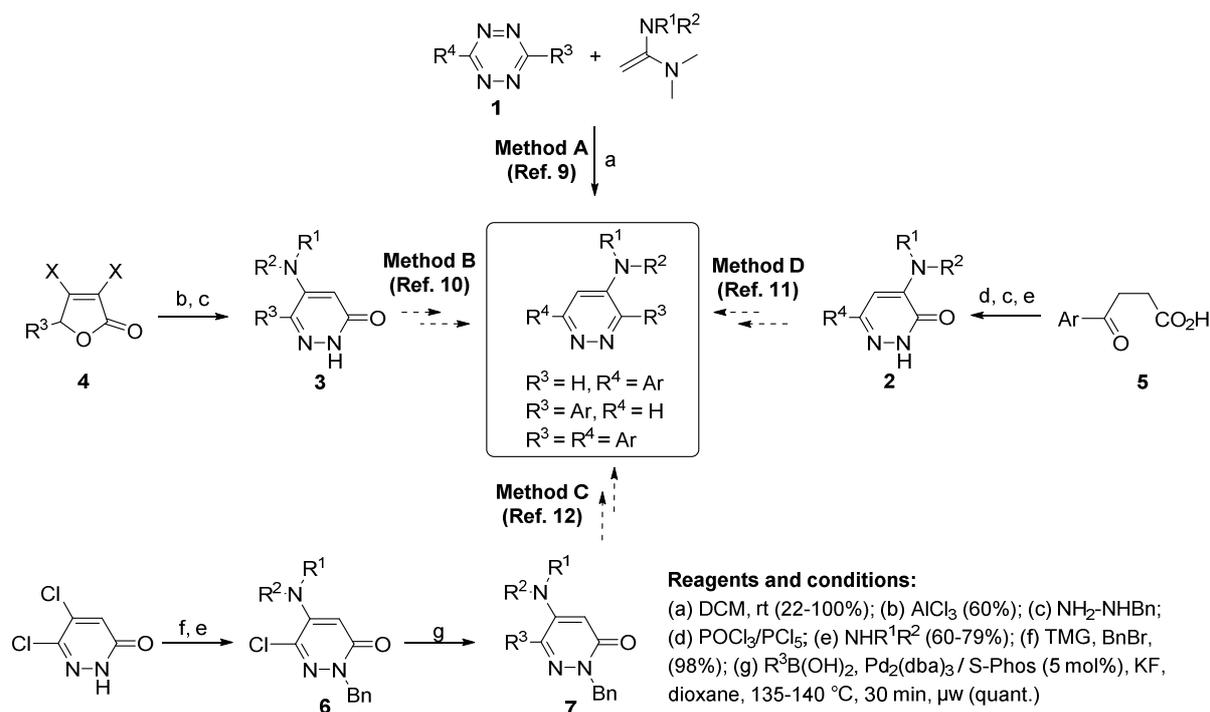


Figure 1. Examples of pharmacologically relevant 3-aminopyridazines: Minokine (Alzheimer dementia), Minaprine (antidepressant). 4-aminopyridazine: Amezinium methylsulfate (antihypertensive)⁷ and 5-aminopyridazinone EGIS-11004 (anxiolytic).⁸

To our knowledge, the most straightforward procedure reported for the preparation of aryl substituted 4-alkylamino pyridazines ($R^3 = R^4 = \text{Ar}$, method A, Scheme 1) involves an inverse electron demand Diels–Alder reaction in the presence of 1,2,4,5-tetrazine derivatives **1**.⁹ Despite the many advantages of this reaction (high atom economy, high level of regioselectivity), this approach heavily relies on the availability of the starting material and consequently suffers from important limitations in the substitution patterns ($R^3, R^4 = \text{Ar}$).

Several other classical ways have been developed for the preparation of 4(5)-*N*-substituted pyridazinones **2** and **3**. These derivatives may constitute precursors of choice for the synthesis of 4-alkylamino pyridazines, since the activation of the amide function may open a route to additional substitutions on the pyridazine backbone. However, methods for preparation of **2** and **3** intermediates (methods B-D) suffer from limitations such as the availability of the corresponding butenolides **4**¹⁰ (method B), 1,4-ketoacids **5** (method D), or the need of drastic conditions.¹¹ More recently, a palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling (SMCC) reaction of 6-chloro-5-*N*-substituted pyridazinones **6** has been carried out leading to 5-piperidino-6-aryl-*N*-benzyl-pyridazine-3-ones **7** (method C).¹² This synthetic route allowed the introduction of chemical diversity at the C-6 position. Unfortunately, it suffers from moderate yields when piperidine was replaced by other secondary amines and scope of the reaction could not be extended to primary alkylamines ($R_2 = H$).

Scheme 1. Reported synthesis of 4-aminopyridazines and their precursors **2** and **3**



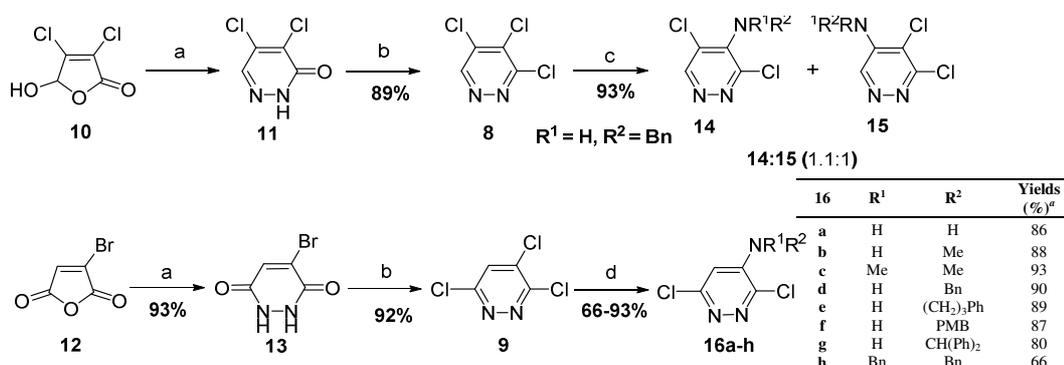
Elaboration of novel versatile approaches leading to 4-aminopyridazines offering the largest structural diversity and thus allowing efficient structural optimization ($R^3, R^4 = H$, aryl, alkyl, aralkyl, others), around pyridazine core is therefore of importance for drug design. The aim of this work was to investigate a general strategy starting from easily available materials, such as highly electrophilic trichloropyridazines **8** and **9**. Herein we report the efficient synthesis of

differently substituted 4-*N*-alkyl or 4-*N,N*-dialkylamino pyridazines by regioselective palladium-catalyzed reactions.

RESULTS AND DISCUSSION

We first checked the reactivity of the two different trichloropyridazines, 3,4,5-trichloropyridazines **8** and 3,4,6-trichloropyridazines **9**. Both could be prepared in a large scale as previously described in the literature.^{13,14} Hydrazinolysis of the commercially available mucochloric acid **10** and bromomaleic anhydride **12** yielded the 4,5-dichloropyridazinone **11** and the 4-bromo-1,2-dihydropyridazine-3,6-dione **13** respectively. Activation of the amide functions of **11** and **13** with POCl₃ afforded **8** and **9** in nearly quantitative yield (Scheme 2).

Scheme 2. Reactivity of **8** and **9** towards amination reaction



^a reaction conditions: (a) N₂H₄·H₂SO₄, H₂O, 100 °C, 12 h; (b) POCl₃, 120 °C, 5 h; (c) BnNH₂, *i*-PrOH, 120 °C, 20 min, μw; (d) NHR¹R², see experimental part.

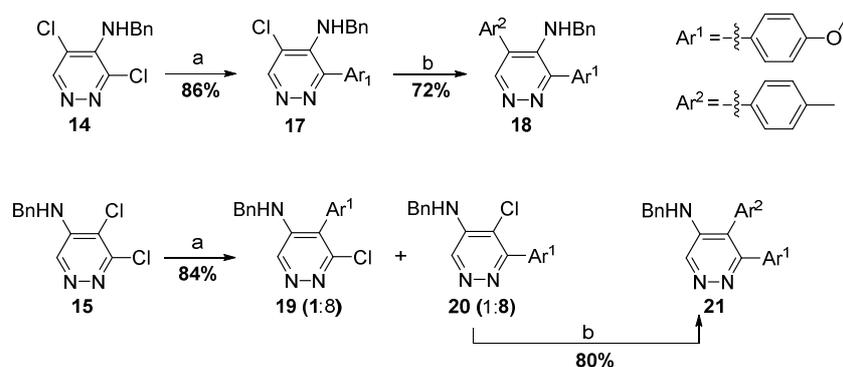
The S_NAr-type amination reactions performed with 3-chloropyridazines needs generally relatively drastic experimental conditions, in particular heating at high temperatures¹⁵ and using acid as catalyst and large excess of amine reagent.^{5b,16} The presence of two vicinal nitrogens in the pyridazine ring is clearly associated in the literature with its poor electrophilicity, when compared with other related systems (pyrimidine, pyrazine).¹⁷ However, compare to 3-chloropyridazines, 3,6-dichloropyridazines presented an increased electrophilic character, and thus better reactivity towards S_NAr amination reactions.^{18,14b} Interestingly, both the 3,4,5- and 3,4,6-trichloropyridazines **8** and **9** possess an aryl chloride with different electrophilic character towards amination reaction. Finally, when **8** and **9** were submitted to benzylamine : i) 3,4,5-trichloropyridazine **8** yielded a mixture of 3,5-dichloro- (**14**) and 5,6-dichloro- (**15**) 4-benzylaminopyridazines in equal amounts (see Scheme 2). ii) no trace of reaction was observed onto the 3-iminochloride, even after changing the solvent. iii) 3,4,6-trichloropyridazine **9** gave a single isomer, the 3,6-dichloro-4-aminopyridazine

(**16d**), as already described in the literature.²⁰ iv) in both the cases the aryl chloride function was the most reactive towards S_NAr amination reaction.

This amination reaction on pyridazine **9** was extended to various primary and secondary amines, as illustrated in Scheme 2. Reaction conditions were function of the amine reactivity and steric hindrance (see Supporting data).¹⁹ The dichloropyridazine **14-16** appeared to be excellent platforms for palladium-catalyzed cross-coupling reactions (PCCRs), affording new 4-aminopyridazines.

Selectivity of the PCCR of heteroarenes bearing multiple identical halogens is mainly determined by the relative ease of oxidative addition. Based on recent theoretical calculations, the C–Cl bond α to nitrogen of pyridazine requires less energy to break suggesting that the order of reactivity for 3,5- or 5,6-dichloropyridazines **14** and **15** is C3(6) > C5.²² In agreement with literature data we observed with dichloropyridazine **14** a chemoselective mono-substitution occurring at position 3 (**17**). Finally, by performing a second Suzuki-Miyaura cross coupling (SMCC) reaction on compound **20** with a different catalytic system ($Pd(OAc)_2/XPhos$)²³, we prepared in good yield the 3,5-di-substituted 4-aminopyridazine **18** bearing two different aryl groups at positions 3 and 5 (Scheme 3). The other isomer **15** behaved similarly, and gave the expected 3-aryl pyridazine **20** as the major isomer in a ratio of 8:1. A second SMCC reaction afforded the 5,6-diaryl 4-aminopyridazine **21** in good yield.

Scheme 3. SMCC reactions with **14** and **15**

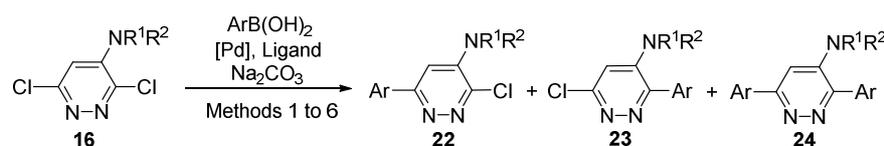


^areaction conditions: (a) $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), 4-MeOPhB(OH)₂ (1.05 equiv), Na_2CO_3 (2 equiv), toluene:EtOH:H₂O (3:1:1), 100 °C, 3 h; (b) $Pd(OAc)_2$ (2 mol%), XPhos (2.4 mol%), 4-MePhB(OH)₂ (1.5 equiv), CsOH.H₂O (1.7 equiv), *n*-BuOH:H₂O (4:1), 50 °C, 1 h.

For the SMCC reactions of 3,6-dichloro 4-aminopyridazines **16** we envisioned to control regioselectivity of the two nearly-identical iminochlorides. In addition we could hypothesize that steric hindrance induced by the substituted amino group may favour formation of the 6-aryl 4-amino pyridazine **22**, but this effect may be counterbalance by the fact that the position

6 is slightly more electro-enriched by the electrodonor effect of the amino group. Interestingly, with the primary amine **16a**, when using our conditions (Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, microwave irradiation, see entry 1 in Table 1) the reaction occurred regioselectively at the most hindered position 3, leading to the mono-adduct **23a**. Only traces (<5%) of 3,6-diadduct **24a** was observed by HPLC. The reaction was still efficient with other boronic acids bearing electron withdrawing (entry 2) or electron donating groups (entries 3 and 4). The position of the substituent on the boronic acid had no effect on the regioselectivity, as the 2-MeO-phenylboronic acid proceeded efficiently (entry 3). Structure of **23d** was assigned using the 2D NMR spectroscopic tools. In particular, the position of the aryl group was characterized by the presence of a NOESY correlation between the NH proton and the protons in *ortho*-position of the 4-methoxyphenyl ring. Compounds **23a–d** were obtained in similar yields (>78%). Moreover, reaction under classical heat (3 h, 100 °C) was also efficient, affording compounds **23d–f** in equivalent yields than microwave heating (entries 4–6).

Table 1. SMCC reaction conditions leading to 3-aryl-4-aminopyridazines 23



entry	16	R ¹	R ²	Ar	Catalytic system	Method	N ^o	Yields ^{a,c} (%)			
								22 ^b	23	24 ^b	16 ^b
1 ^d	a	H	H	Ph	Pd(PPh ₃) ₄	1	a	-	78	< 5	-
2 ^d	a	H	H	4-Cl-Ph	Pd(PPh ₃) ₄	1	b	-	85	< 5	-
3 ^d	a	H	H	2-MeO-Ph	Pd(PPh ₃) ₄	1	c	-	84	< 5	-
4 ^d	a	H	H	4-MeO-Ph	Pd(PPh ₃) ₄	1	d	-	86(8)	< 5	-
									5) ^e		
5 ^e	b	H	Me	4-MeO-Ph	Pd(PPh ₃) ₄	2	e	-	76	< 10	-
6 ^e	c	Me	Me	4-MeO-Ph	Pd(PPh ₃) ₄	2	f	-	84	< 10	-
7 ^e	e	H	(CH ₂) ₃ -Ph	4-MeO-Ph	Pd(PPh ₃) ₄	2	g	< 5	56	15	25
8 ^f	e	H	(CH ₂) ₃ -Ph	4-MeO-Ph	Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃	3	g	-	-	-	100
9 ^g	e	H	(CH ₂) ₃ -Ph	4-MeO-Ph	Pd(OAc) ₂ /S-Phos	4	g	-	35	15	39
10 ^h	e	H	(CH ₂) ₃ -Ph	4-MeO-Ph	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ /BDPB	5	g	10	52	10	28
11 ⁱ	e	H	(CH ₂) ₃ -Ph	4-MeO-Ph	Pd(PPh ₃) ₄	6	g	-	83	6	-
12 ⁱ	d	H	CH ₂ -Ph	4-MeO-Ph	Pd(PPh ₃) ₄	6	h	-	77	8	-
13 ⁱ	g	H	CH(Ph) ₂	4-MeO-Ph	Pd(PPh ₃) ₄	6	i	-	79	6	-
14 ⁱ	h	CH ₂ -Ph	CH ₂ -Ph	4-MeO-Ph	Pd(PPh ₃) ₄	6	j	-	61	9	8

^ayields refer to isolated, chromatographically, purified materials; ^bYield determined by NMR using CH₂I₂ as internal standard; ^cUnpublished products **23** were fully characterized by NMR 1D & 2D and HR-MS data; ^dMethod 1: reaction conditions: Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), ArB(OH)₂ (1.1 equiv.), Na₂CO₃ (2 equiv.), DME:H₂O (3:1), 110 °C, 10 min, μw; ^eMethod 2: reaction conditions: Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), ArB(OH)₂ (1.1 equiv.), Na₂CO₃ (2 equiv.), DME:H₂O (3:1), conventional heat 100°C, 3 h; ^fMethod 3: reaction conditions: Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (5

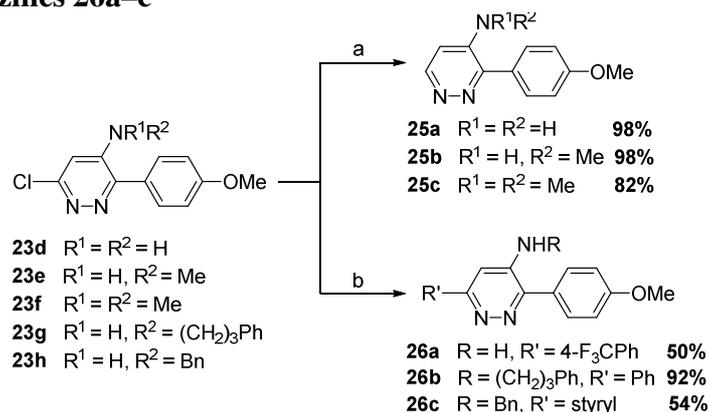
mol %), ArB(OH)₂ (1.1 equiv.), K₂CO₃ (2 equiv.), EtOH, 120 °C, 3 h; ^gMethod 4: reaction conditions: Pd(OAc)₂ (2 mol %), S-Phos (4 mol %), ArB(OH)₂ (1 equiv.), K₂CO₃ (2 equiv.), MeCN:H₂O (3:1), 115 °C, 12 h; ^hMethod 5: reaction conditions : Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (2 mol %), 1,2-bis(diphenylphosphino)benzene (BDPB, 4 mol%), ArB(OH)₂ (1.1 equiv.), Na₂CO₃ (2 equiv.), DME:H₂O (3:1), 120 °C , 5 h. ⁱMethod 6: reaction conditions: Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), ArB(OH)₂ (1.1 equiv.), Na₂CO₃ (2 equiv.), DME:H₂O (3:1), reaction conditions : Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), ArB(OH)₂ (1.05 equiv.), Na₂CO₃ (2 equiv.), toluene:EtOH:H₂O (3:1:1), 100 °C, 3 h. ^jreactions were performed in a mixture of solvent:H₂O except for entry 8

However, when the 4-amino group was substituted by a more sterically hindered phenylpropyl group (**16e**), the resulting steric hindrance led to a less reactive system under our standard conditions (25% recovery of starting material **16e**) and resulted in formation of significant amount of 3,6-disubstituted derivative **24g** (Table 1, entry 7). Following an optimization process, different sources of palladium catalysts and ligands were reacted at different temperatures in various solvents (entries 8–11). When using Pd₂(dba)₃.CHCl₃,²⁴ no reaction occurred at all (entry 8). With other catalytic systems (Pd(OAc)₂/SPhos²⁵ or Pd(CH₃CN)₂/BDPB²⁶) we still recovered a significant amount of starting material **16e**, the 6-aryl regioisomer **22g** and the di-substituted pyridazine **24g** (entries 9-10). Finally, performing the Suzuki-Miyaura reaction in a 3:1:1 mixture of toluene, EtOH and water gave the desired 3-aryl pyridazine **23g** in good yield and regioselectively (entry 11).

These optimized experimental conditions were applied for further preparation of various 3-aryl-6-chloro-4-alkylaminopyridazines **23h–j** (entries 12–14). The compounds were recovered in good yields and excellent regioselectivity, even for the bulky amino derivatives **16g–h**. For all these examples, only small amounts of the diaryl derivatives **24h–j** (<10%) were observed.

Finally, iminochlorides **23d–f** were efficiently hydrogenated using Pearlman's catalyst (Pd(OH)₂/C) providing access to valuable 3-aryl-4-alkylaminopyridazine **25a–c** intermediates (Scheme 4). In addition, **23d,g,h** were also reacted in a second SMCC reaction affording the corresponding 3,6-diaryl-aminopyridazines **26a–c**, as illustrated in Scheme 4.

Scheme 4. Access to 3-aryl-4-alkylamino pyridazines 25a–c and 3,6-bis-aryl-4-alkylaminopyridazines 26a–c^a

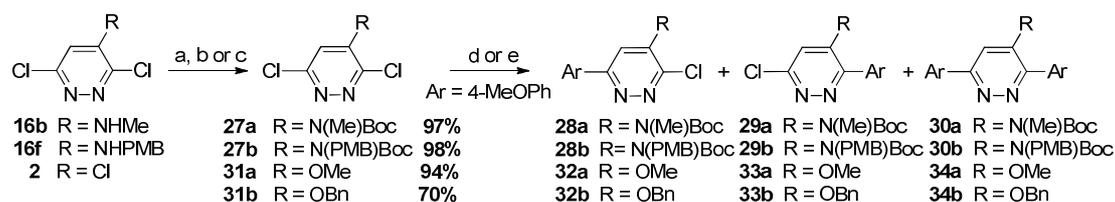


^aReagents and conditions: (a) Pd/C or Pd(OH)₂/C, MeOH, rt, 60 psi, 6–12 h; (b) Pd(OAc)₂ (2 mol%), XPhos (2.4 mol%), ArB(OH)₂ (1.5 equiv), CsOH·H₂O (1.7 equiv), *n*-BuOH/H₂O (4:1), 50 °C, 1–12 h.

The regioselectivity of the Suzuki-Miyaura reaction might be associated with the presence of an electron-donating group (-NR¹R²). In particular, the free doublet on the nitrogen atom might be able to coordinate the vicinal palladium, and thus, promote a regioselective attack at the 3-iminochloride system. In order to validate our working hypothesis, we further performed a similar Suzuki-Miyaura reaction in the case of compound **16** with *N*-Boc-pyridazine derivatives **27a-b** (Table 2).

The introduction of the *tert*-butylcarbamate on intermediates **16b** and **16f** was easily achieved with (Boc)₂O in presence of a catalytic amount of DMAP, and **27a-b** were obtained in nearly quantitative yields. When the corresponding *N*-Boc derivatives **27a-b** were submitted to SMCC reaction using our optimized experimental conditions (toluene:EtOH:H₂O), a partial deprotection of the *N*-Boc group was observed leading to a complex mixture in HPLC. However, when the same reaction was performed in a mixture of DME:H₂O, we isolated the corresponding 6-substituted 4-amino pyridazines **28a** and **28b**, as the major compounds (>60%). Unfortunately, the presence of a significant amount of the di-adducts **30a** and **30b** (between 15 and 20% yield) was not satisfying, even if results are in good agreement with our mechanistic hypothesis.

Table 2. SMCC reactions starting from 4-NRBoc **27 and 4-alkoxy **31** pyridazine derivatives**



(a) Boc₂O, TEA, DMAP, THF, rt, 2 h; (b) NaOMe, dry MeOH, rt, 1 h; (c) BnOH, NaH, dry THF, 0 °C to rt, 2 h; (d) Method 2: reaction conditions: Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), ArB(OH)₂ (1.1 equiv.), Na₂CO₃ (2 equiv.), DME:H₂O (3:1), 110 °C, 3 h; (e) Method 6: reaction conditions: Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), ArB(OH)₂ (1.05 equiv.), Na₂CO₃ (2 equiv.), toluene:EtOH:H₂O (3:1:1), 100 °C, 3 h.

entry	R	Method	Starting material	Yields (%) ^{a, b}		
				6-adduct	3-adduct	3,6-di adduct
			N° (%)	N° (%)	N° (%)	N° (%)
1	NMeBoc	2	27a (-)	28a (63)	29a (-)	30a (19)
2	NPMBB	2	27b (-)	28b (67)	29b (-)	30b (15)
	oc					
3 ^c	OMe	2	31a (30)	32a (45)	33a (15)	34a (10)
4 ^c	OMe	6	31a (-)	32a (60)	33a (20)	34a (14)
5 ^c	OBn	6	31b (-)	32b (50)	33b (11)	34b (15)

^ayields refer to isolated, chromatographically, purified materials; ^bUnpublished products were fully characterized by NMR 1D & 2D and HR-MS data; ^cyields were determined by NMR using CH₂I₂ as internal standard

We thus examined whether the regioselectivity was similarly modulated by an alkoxy group in place of the amine moiety. The alkoxy group as an electron-donating group may mimic at least a part of electronic effects of the amino function. The 4-OMe and 4-OBn pyridazine derivatives (**31a** and **31b** respectively) were synthesized following a previously reported method.²⁷ However, starting from **31a**, the SMCC reaction appeared to be favoured at position 6. Besides the 6-adduct **32a**, we observed a significant amount of the second regioisomeric pyridazine **33a** along with 14% of the bis-arylated product **34a** (entry 4). Even if the benzyloxy group was more hindered (**31b**, entry 5), similar results were obtained. This clearly demonstrated that the observed regioselectivity of the 4-alkylamino pyridazine derivatives **16** is not linked to any steric or electron-donating effects of the amino group and observed regioselectivity can be explained with formation of a palladacycle, in which the Pd is complexed by the amino group (Figure 2). This phenomenon of complexation of palladium by nitrogen has already been documented in the literature.²⁸

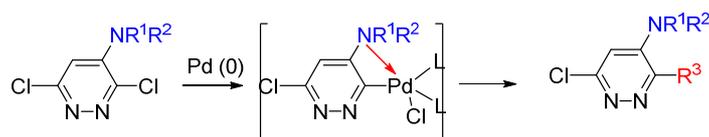
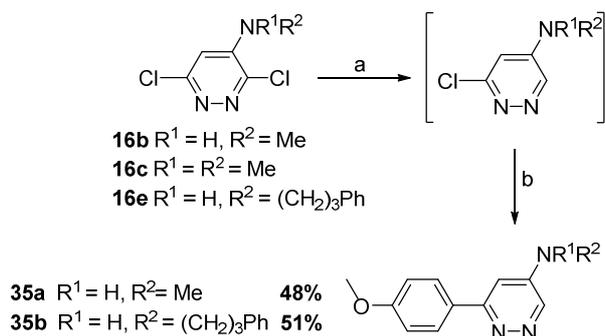


Figure 2: Suggested palladacycle for regioselective C-C bond formation.

We investigated whether the amino group would be able to direct a palladium-catalyzed dehalogenation at position 3 prior to the introduction of an aryl moiety at position 6 by an SMCC reaction (Scheme 5). For this purpose we used 3,6-dichloro pyridazines **16b–d** as substrates in halogen/metal exchange reactions in the presence of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ and HCO_2H as reducing agent (see Scheme 5). After evaporation of the solvent, and without purification, the resulting mixture was directly used in a prototypical SMCC reaction in presence of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and S-Phos. These conditions allowed access to the awaited 6-aryl 4-alkylaminopyridazines **35a–c** with a two steps cumulative yield ranging from 48% to 51%.

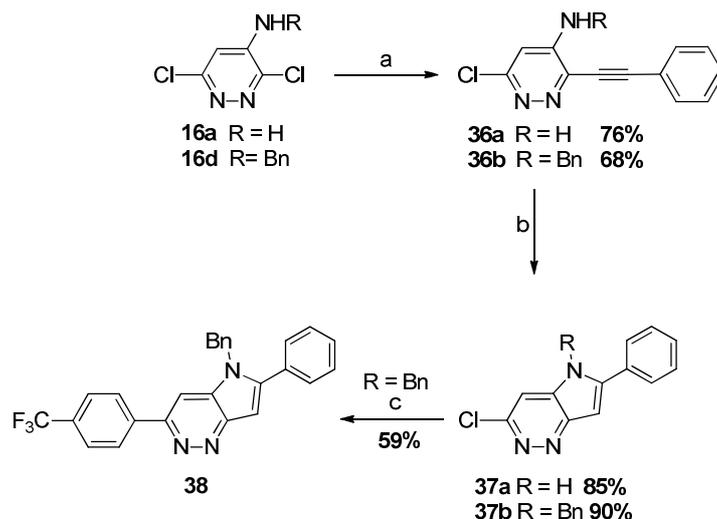
Scheme 5. Regioselective palladium-catalyzed hydrogenation: access to 6-arylpyridazin-4-amines 35a-c



^areaction conditions: (a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 mol%), HCO_2H (1 equiv), TEA (12 equiv), DMF, 100 °C, 45 min, μw ; (b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mol%), SPhos (4 mol%), 4-MeOPhB(OH)₂ (1.5 equiv), K_2CO_3 (2.5 equiv), MeCN/ H_2O (5:1), 115 °C, 12 h

We next paid attention to extend this regioselectivity to the Sonogashira reaction in order to access pyrrolo[3,2-*c*]pyridazine derivative **37**. The efficiency of the method is clearly demonstrated by the results reported in Scheme 6. The cross coupling reaction with phenylacetylene was successfully applied to **16a** and **16d** to afford the corresponding expected monosubstituted adducts **36a** and **36b**, respectively. Cyclisation of **36a** and **36b** was carried out in the presence of CuI to give the fused pyrrolo[3,2-*c*]pyridazines **37a** in 85% and **37b** in 90% yield. Further SMCC on the iminochloride at position 6 provided pyrrolo[3,2-*c*]pyridazine **38** in 59% yield. These new 3-substituted bicyclic pyridazine scaffolds were not previously described in the literature.

Scheme 6. Access to pyrrolo[3,2-*c*]pyridazine derivatives **36** and **38**^a



^areaction conditions: (a) PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%), CuI (6 mol%), phenylacetylene (1.1 equiv), TEA (5 equiv), MeCN, 60 °C, 6 h; (b) CuI (2 mol%), DMF, 120 °C, 12 h; (c) Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), 4-CF₃PhB(OH)₂ (1.5 equiv), Na₂CO₃ (2 equiv), toluene:EtOH:H₂O (3:1:1), 100 °C, 3 h

▪ CONCLUSION

In summary, we described here a general method to aminopyridazines starting from easily available trichloropyridazines **8** and **9**. A first chemoselective amination reaction led to the corresponding dichloro 4-aminopyridazines. Further regiocontrolled palladium-catalyzed cross coupling reactions, i.e. Suzuki-Miyaura, dehalogenation and Sonogashira reactions highlighted a nitrogen-assisted regioselective SMCC reaction occurring at position 3. Finally a unique strategy combining amination and two PCCR (SMCC and/or dehalogenation) allowed access to new 4-aminopyridazines and pyrrolo[3,2-*c*]pyridazines. The SMCC reaction was used here as a prototypical example, that could be extended to Sonogashira reaction with same regioselectivity. Thus generalization of the strategy described here allows a straightforward access to novel functionalized 4-aminopyridazines. Nitrogen-assisted regioselective substitution of vicinal chlorine by means of PCCR opens an avenue to other functionalized 4-aminopyridazines, and thus to original scaffolds, as illustrated with a first synthesis of novel functionalized scaffolds (pyrrolo[3,2-*c*]pyridazine **38**).

EXPERIMENTAL SECTION

General Considerations. Chemical reagents and solvents were used without further purification. All cross-coupling reactions were carried out under an argon atmosphere. Microwave irradiation was performed with a Biotage Initiator EXP (external sensor type). Analytical TLC was performed using silica gel plates, and plates were visualized by exposure to UV light at 254 and 356 nm. Column Chromatography was performed over silica gel (particle size 0.040-0.063mm). Yields refer to isolated compounds, estimated to be > 97% pure as determined by ¹H NMR or HPLC. Melting points were uncorrected. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded at 300 MHz or 400 MHz and 101 MHz respectively, using deuterated chloroform (CDCl₃), methanol (MeOH-*d*₄) or dimethylsulfoxide (DMSO-*d*₆) as a solvent. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm), and coupling constant values (*J*) are quoted in Hertz (Hz). Multiplicity is represented as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. Infrared analyses were performed by FT-IR, and wavenumbers expressed in cm⁻¹. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a QTOF mass analyzer with electrospray ionization (ESI).

General Procedure for the preparation of trichloropyridazine derivatives.

Method A : (preparation of compounds **8** and **9**).

A suspension of the corresponding pyridazinone derivatives (1 equiv, 1 mmol, compounds **11** or **12**) in POCl₃ (2.5 mL) was heated at 110 °C for 5 h. After cooling at room temperature, the yellow solution was evaporated to dryness. The crude residue was diluted with DCM and washed twice with iced water. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using DCM/EtOAc 4:1 to give expected products **8** and **9**.

General Procedures for the Preparation of 4-Alkylaminopyridazines.

Method B: General procedure for the S_NAr reaction under microwave irradiation (preparation of compounds **14**, **15**, **16d**, **16e**, and **16f**).

A microwave vial was charged with a solution of trichloropyridazine derivatives (1 equiv, 1 mmol, compound **8** or **9**) in *i*-PrOH (3.5 mL). The corresponding amine was added (3 equiv, 3 mmol), then the reaction mixture was capped properly and heated by microwave irradiation at 120 °C until complete conversion of starting material. The reaction mixture was concentrated and the crude mixture was purified by column chromatography on silica gel using EtOAc/heptane 1:2 to afford expected products **14**, **15**, **16d**, **16e** and **16f**.

Method C: General procedure for the S_NAr reaction using hindered amines (preparation of compounds **16g** and **16h**).

A microwave vial was charged with a solution of trichloropyridazine derivatives (1 equiv, 1 mmol, compound **9**) in *i*-PrOH (3.5 mL). The corresponding amine was added (3 equiv, 3 mmol), then the reaction mixture was capped properly and heated at 130 °C for 12 h. The reaction mixture was concentrated and the crude mixture was purified by column chromatography on silica gel using EtOAc/heptane 1:1 to afford expected products **16g** and **16h**.

General Procedures for Pd(0) catalyzed Suzuki-Miyaura reaction:

Method D: General Suzuki-Miyaura procedure using Pd(PPh₃)₄ in DME:H₂O (preparation of compounds **23a-f** and **28a-b**).^{21d}

A microwave vial (oven-dried and under nitrogen) was charged with 4-alkylaminopyridazine derivatives (1 equiv, 1 mmol, compounds **16a-c**, **27a-b** or **31a**), the corresponding boronic acid (1.1 equiv, 1.1 mmol), Na₂CO₃ (2 equiv, 2 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (5 mol%). The reaction mixture was degassed, followed by the addition of a mixture of DME:H₂O 3:1 (6.5 mL). The vial was capped properly, nitrogen flushed and heated under microwaves irradiation (110°C, 10 min) or conventional heating (110°C, 3 h). After cooling, the suspension was concentrated and the crude residue extracted with EtOAc twice. The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane 30:70 to 70:30 to afford expected products **23a**, **23b**, **23c**, **23d**, **23e**, **23f**, **28a** and **28b**.

Method E: General Suzuki-Miyaura procedure using Pd(PPh₃)₄ in toluene:EtOH:H₂O (preparation of compounds **17**, **19**, **20**, **23g-j**).^{21d}

A microwave vial (oven-dried and under nitrogen) was charged with the corresponding 4-alkylaminopyridazine derivatives (1 equiv, 1 mmol, compounds **14**, **15**, **16d-e**, **16g-h** or **31a-b**), 4-methoxyphenylboronic acid (1.05 equiv, 1.05 mmol), Na₂CO₃ (2 equiv, 2 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (5 mol%). The reaction mixture was degassed, followed by the addition of a mixture of toluene:EtOH:H₂O 3:1:1 (12 mL). The vial was capped properly, nitrogen flushed and heated at 100 °C for 3 h. After cooling, the suspension was concentrated and the crude residue extracted with EtOAc twice. The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane 30:70 to 70:30 to afford expected products **17**, **19**, **20**, **23g**, **23h**, **23i**, **23j**.

Method F: General Suzuki-Miyaura procedure using Pd(OAc)₂/X-Phos as the catalytic system (preparation of compounds **18**, **21** and **26a-c**).²³

A microwave vial (oven-dried and under nitrogen) was charged with the corresponding 4-alkylaminopyridazine 3(6)-aryl derivatives (1 equiv, 1 mmol, compounds **17**, **20**, **23d**, **23g** or **23h**), the corresponding boronic acid (1.5 equiv, 1.5 mmol), X-Phos (2.4 mol%) and Pd(OAc)₂ (2 mol%). The reaction mixture was degassed, followed by the addition of *n*-BuOH (4 mL) and a solution of CsOH.H₂O (1.7 equiv, 1.7 mmol) in H₂O (1 mL). The vial was capped properly, nitrogen flushed and heated at 50 °C until complete conversion of the starting material. After cooling, the reaction mixture was concentrated and the crude residue was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane 50/50 to afford expected products **18**, **21** and **26a-c**.

General Procedure for catalytic hydrogenation of a chlorinated compound.

Method G: Pd-catalyzed reductive dehalogenation in the presence of H₂ (preparation of compounds **25a-c**).

A paar flask was charged with a solution of corresponding 4-alkylaminopyridazine 3-aryl derivative (1 equiv, 1 mmol, compounds **23d-f**) in MeOH (24 mL). The solution was degassed, followed by the addition of Pd(OH)₂/C or Pd/C (10 mol%). The reaction mixture was hydrogenated to the Paar at pressure P = 60 psi for 12 h. The medium was then filtered over celite and the filtrate was evaporated to dryness to afford expected products **25a-c**.

Method H: Pd-catalyzed reductive dehalogenation with HCOOH (preparation of compound

35a-b)

To a solution of corresponding 4-alkylaminopyridazine derivative (1 equiv, 1 mmol, compounds **16b** or **16e**) in dry DMF (7 mL), was added TEA (12 equiv, 12 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (4 mol%). The vial was capped properly, degassed and stirred at room temperature for 10 min. Then a solution of formic acid (1 equiv, 1 mmol) in dry DMF (0.4 mL) was added and the reaction mixture was heated by microwaves irradiation at 100 °C for 45 min. After cooling, the reaction mixture was concentrated and the crude residue was submitted to a Suzuki-Miyaura reaction : A microwave vial (oven-dried and under nitrogen) was charged with the corresponding 4-alkylaminopyridazine 3-H derivatives (1 equiv, 1 mmol), 4-methoxyphenylboronic acid (1.5 equiv, 1.5 mmol), K₂CO₃ (2.5 equiv, 2.5 mmol), S-Phos (4 mol%) and Pd(OAc)₂ (2 mol%). The reaction mixture was flushed with nitrogen, followed by the addition of a mixture of CH₃CN:H₂O 5:1 (3.8 mL). The vial was capped properly, nitrogen flushed and heated at 115 °C for 12 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated and the crude residue was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/MeOH 80/20 to afford expected products **35a** and **35b**.

General Procedure for the *protection* of amines with *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) group.

Method I: (preparation of compounds **27a** and **27b**).

To a solution of corresponding 4-alkylaminopyridazine derivative (1 equiv, 1 mmol, compounds **16b** or **16f**) in dry THF (3.5 mL), was added TEA (1.3 equiv, 1.3 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 min at room temperature, then, a solution of di-*tert*-butyldicarbonate (2.1 equiv, 2.1 mmol) in dry THF (3 mL) was added dropwise. After additional 15 min of stirring, DMAP (4 mol%) was added and the reaction mixture was stirred 1 h at room temperature. The solvent was evaporated to dryness, the crude residue was diluted in water and extracted with EtOAc twice. The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane 30:70 to afford expected products **27a** and **27b**.

General Procedures for Pd(0) catalyzed Sonogashira reaction:

Method J: General Sonogashira procedure using PdCl₂(PPh₃)₂/CuI (preparation of compounds **37a** and **37b**)

A microwave vial (oven-dried and under nitrogen) was charged with the corresponding 4-alkylaminopyridazine derivatives (1 equiv, 1 mmol, compounds **16a** or **16d**), TEA (5 equiv, 5 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%) and CuI (6 mol%). After adding CH₃CN (6.3 mL), the vial was capped properly and the reaction mixture degassed. Phenylacetylene (1.05 equiv, 1.05 mmol) was added after 10 min stirring at room temperature. The reaction mixture was heated at 60 °C for 5 h. After cooling, the suspension was concentrated and the crude residue extracted with EtOAc twice. The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/heptane 30:70 to afford expected products **37a-b**.

3,4,5-Trichloropyridazine 8. Following general method A and starting from 4,5-dichloro-2,3-dihydropyridazin-3-one (1 g, 6.06 mmol), **8** was obtained as a white solid (984 mg, 5.36 mmol, 89%): mp 56-58 °C; IR (neat cm⁻¹) 3063, 1519, 1266, 1028, 823; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.09 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.8, 150.6, 137.7, 136.0.

3,4,6-Trichloropyridazine 9. Following general method A and starting from 4-bromo-1,2-dihydropyridazine-3,6-dione **13** (2 g, 10.47 mmol), **9** was obtained as a white solid (1.8 g, 9.64 mmol, 92%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.58 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 155.1, 154.3, 138.6, 130.9. See (12) for other physical characteristics.

4-Bromo-1,2-dihydropyridazine-3,6-dione 13. Hydrazine sulfate (3.7 g, 28.26 mmol) was added to a solution of bromomaleic anhydride (5 g, 28.26 mmol) in water (25 mL). The reaction mixture was heated to 100 °C for 12 h then cooled at room temperature. The resulting precipitate was filtered off and washed with water (20 mL) to afford **13** as a white solid (4.9 g, 26.16 mmol, 93%): mp 271-273 °C; IR (neat cm^{-1}) 1633; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.33 (br s, 1H), 11.14 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H); HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_4\text{H}_4\text{BrN}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 190.9450, found 190.9449.

N-Benzyl-3,5-dichloropyridazin-4-amine 14. Following general method B and starting from 3,4,5-trichloropyridazine **8** (900 mg, 4.91 mmol) and benzylamine (1.6 mL, 14.72 mmol) under microwaves irradiation (20 min), **14** was obtained as a white solid (603 mg, 2.37 mmol, 48%): mp 71-73 °C; IR (neat cm^{-1}) 3236, 3030, 2946, 1553; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.49 (s, 1H), 7.30-7.19 (m, 5H), 5.34 (br s, 1H), 4.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 151.4, 145.5, 140.1, 137.8, 129.1, 128.2, 127.3, 117.9, 49.4; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 254.0246, found 254.0248.

N-Benzyl-5,6-dichloropyridazin-4-amine 15. Following general method B and starting from 3,4,5-trichloropyridazine **8** (900 mg, 4.91 mmol) and benzylamine (1.6 mL, 14.72 mmol) under microwaves irradiation (20 min), **15** was obtained as a light white solid (563 mg, 2.21 mmol, 45%): mp 160-162 °C; IR (neat cm^{-1}) 3242, 3025, 2915, 1575; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.61 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 4.62 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 152.7, 143.9, 138.2, 138.0, 129.1, 127.7, 127.4, 115.4, 45.6; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 254.0246, found 254.0247.

3,6-Dichloropyridazin-4-amine 16a. A mixture of 3,4,6-trichloropyridazine **9** (600 mg, 3.27 mmol) and ammonia 30% water (27 equiv, 11.6 mL) in dioxane (10 mL) was heated at 90 °C for 12 h. The reaction mixture was concentrated and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo to give the expected product **16a** as a white solid (460 mg, 2.80 mmol, 86%): mp 185-187 °C; IR (neat cm^{-1}) 3042, 1638, 1561; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7.15 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 154.1, 145.8, 111.3, 108.0; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_4\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 163.9776, found 163.9774.

3,6-Dichloro-N-methylpyridazin-4-amine 16b. A mixture of 3,4,6-trichloropyridazine **9** (200 mg, 1.09 mmol) and methylamine solution 40% water (36 equiv, 3.4 mL) in dioxane (3 mL) was stirred at rt for 10 min. The reaction mixture was concentrated and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo to give the expected product **16b** as a white solid (170 mg, 0.95 mmol, 88%): mp 153-155 °C; IR (neat cm^{-1}) 3297, 2926, 1581; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.52 (s, 1H), 5.23 (br s, 1H), 2.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 155.7, 144.7, 144.1, 104.8, 29.2; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_5\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 177.9933, found 177.9932.

3,6-Dichloro-*N,N*-dimethylpyridazin-4-amine 16c. A mixture of 3,4,6-trichloropyridazine **9** (200 mg, 1.09 mmol) and dimethylamine solution 40% water (36 equiv, 4.9 mL) in dioxane (1 mL) was stirred at 0 °C for 10 min. The reaction mixture was concentrated and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo to give the expected product **16c** as a white solid (194 mg, 1.01 mmol, 93%): mp 70-72 °C; IR (neat cm⁻¹) 2873, 1557; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.71 (s, 1H), 3.10 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.2, 149.1, 146.5, 112.7, 41.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₆H₈Cl₂N₃ [M + H⁺] 192.0089, found 192.0088.

***N*-Benzyl-3,6-dichloropyridazin-4-amine 16d.** Following general method B and starting from 3,4,6-trichloropyridazine **9** (150 mg, 0.82 mmol) and benzylamine (268 μL, 2.45 mmol) under microwaves irradiation (40 min), **16d** was obtained as a white solid (188 mg, 0.74 mmol, 90%): mp 84-86 °C; IR (neat cm⁻¹) 3231, 2925, 1571; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.42-7.30 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.6, 144.2, 143.7, 135.1, 129.3, 128.5, 127.3, 105.7, 46.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₁H₁₀Cl₂N₃ [M + H⁺] 254.0246, found 254.0263.

3,6-dichloro-*N*-(3-phenylpropyl)pyridazin-4-amine 16e. Following general method B and starting from 3,4,6-trichloropyridazine **9** (80 mg, 0.44 mmol) and 3-phenylpropan-1-amine (186 μL, 1.31 mmol) microwaves irradiation (20 min), **16e** was obtained as a white solid (109 mg, 0.39 mmol, 89%): mp 96-98 °C; IR (neat cm⁻¹) 3278, 2935, 1577; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.34-7.18 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 5.06 (br s, 1H), 3.20 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.05 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.6, 144.1, 143.6, 140.1, 128.8, 128.3, 126.6, 104.9, 41.9, 32.9, 29.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₃H₁₄Cl₂N₃ [M + H⁺] 282.0559, found 282.0562.

3,6-dichloro-*N*-(4-methoxybenzyl)pyridazin-4-amine 16f. Following general method B and starting from 3,4,6-trichloropyridazine **9** (200 mg, 1.09 mmol) and 4-methoxybenzylamine (427 μL, 3.27 mmol) under microwaves irradiation (40 min), **16f** was obtained as a white solid (268 mg, 0.94 mmol, 87%): mp 110-112 °C; IR (neat cm⁻¹) 3241, 2921, 2834, 1577, 1513, 1253, 1036, 824; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.7, 155.6, 143.5, 128.8, 128.7, 126.9, 114.7, 105.6, 55.4, 46.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₂H₁₂Cl₂N₃O [M + H⁺] 284.0351, found 284.0358.

***N*-benzhydryl-3,6-dichloropyridazin-4-amine 16g.** Following general method C and starting from 3,4,6-trichloropyridazine **9** (70 mg, 0.38 mmol) and benzhydrylamine (198 μL, 1.14 mmol) **16g** was obtained as a colorless oil (100 mg, 0.30 mmol, 80%): IR (neat cm⁻¹) 3408, 3029, 2923, 1585, 1494; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33-7.24 (m, 5H), 7.21-7.17 (m, 5H), 6.25 (s, 1H), 5.54-5.49 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.5, 144.3, 142.8, 139.1, 129.4, 128.6, 127.2, 106.9, 61.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₇H₁₄Cl₂N₃ [M + H⁺] 330.0559, found 330.0571.

***N,N*-dibenzyl-3,6-dichloropyridazin-4-amine 16h.** Following general method C and starting from 3,4,6-trichloropyridazine **9** (110 mg, 0.60 mmol) and dibenzylamine (348 μL, 1.80 mmol), **16h** was obtained as a colorless oil (136 mg, 0.39 mmol, 66%): IR (neat cm⁻¹) 1552; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39-7.22 (m, 10H), 6.76 (s, 1H), 4.57 (s, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.4, 148.5, 148.4, 135.2, 128.9, 128.1, 127.6, 116.7, 54.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₈H₁₆Cl₂N₃ [M + H⁺] 344.0715, found 344.0739.

***N*-benzyl-5-chloro-3-(4-methoxyphenyl)pyridazin-4-amine 17.** Following general method E and starting from **14** (400 mg, 1.57 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (251 mg, 1.65 mmol), **17** was obtained as a colorless oil (441 mg, 1.35 mmol, 86%): IR (neat cm^{-1}) 2925, 1556, 1513, 1254, 1023, 840; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.74 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.29-7.27 (m, 3H), 7.06 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.5, 151.6, 149.2, 141.3, 138.1, 130.2, 128.8, 128.4, 127.9, 127.3, 121.3, 114.3, 55.4, 49.9; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 326.1054, found 326.1062.

***N*-benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-(*p*-tolyl)pyridazin-4-amine 18.** Following general method F and starting from **17** (100 mg, 0.31 mmol) and *p*-tolylboronic acid (62.6 mg, 0.46 mmol) for 1 h, **18** was obtained as a white solid (87 mg, 0.225 mmol, 75%): mp 119-121 $^\circ\text{C}$; IR (neat cm^{-1}) 3383, 3027, 2930, 2836, 1609, 1509, 1249, 1176, 1031, 834, 731; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.59 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.19-7.17 (m, 3H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.84-6.82 (m, 2H), 4.71 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.3, 152.4, 150.9, 142.0, 138.6, 138.2, 132.5, 130.3, 129.6, 128.8, 128.3, 127.6, 127.2, 123.9, 114.5, 55.4, 50.2, 21.3; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 382.1914, found 382.1915.

***N*-benzyl-6-chloro-5-(4-methoxyphenyl)pyridazin-4-amine 19.** Following general method E and starting from **15** (400 mg, 1.57 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (251 mg, 1.65 mmol), **19** was obtained as a white solid (53 mg, 0.16 mmol, 10%): mp 186-188 $^\circ\text{C}$; IR (neat cm^{-1}) 3029, 2960, 2835, 1573, 1515, 1251, 1021, 841; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.63 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 4H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.46 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.3, 154.8, 144.6, 137.2, 136.5, 130.6, 129.1, 128.1, 126.9, 122.8, 121.3, 115.3, 55.4, 47.0; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 326.1054, found 326.1061.

***N*-benzyl-5-chloro-6-(4-methoxyphenyl)pyridazin-4-amine 20.** Following general method E and starting from **15** (400 mg, 1.57 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (251 mg, 1.65 mmol), **20** was obtained as a white solid (382 mg, 1.17 mmol, 74%): mp 149-151 $^\circ\text{C}$; IR (neat cm^{-1}) 3029, 2960, 2835, 1573, 1515, 1251, 1021, 841; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.59 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 5H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.44 (br s, 1H), 4.59 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.5, 157.1, 141.8, 136.4, 135.6, 131.0, 129.2, 128.3, 128.1, 127.3, 118.0, 113.6, 55.4, 47.1; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 326.1054, found 326.1061.

***N*-benzyl-6-(4-methoxyphenyl)-5-(*p*-tolyl)pyridazin-4-amine 21.** Following general method F and starting from **20** (60 mg, 0.18 mmol) and *p*-tolylboronic acid (37.6 mg, 0.28 mmol) for 1 h, **21** was obtained as a white solid (56 mg, 0.146 mmol, 80%): mp 176-178 $^\circ\text{C}$; IR (neat cm^{-1}) 3225, 2918, 1555, 1515, 1246, 1174, 1028, 834, 813; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.66 (s, 1H), 7.37-7.25 (m, 7H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.80 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.5, 157.1, 143.0, 138.4, 137.1, 136.2, 131.3, 130.4, 129.7, 129.6, 129.0, 127.8, 126.9, 121.1, 113.2, 55.2, 46.9, 21.3; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 382.1914, found 382.1917.

6-chloro-3-phenylpyridazin-4-amine 23a. Following general method D and starting from **16a** (60 mg, 0.36 mmol) and phenylboronic acid (49 mg, 0.40 mmol) under microwaves irradiation, **23a** was obtained as a yellow oil (58 mg, 0.28 mmol, 78%): IR (neat cm^{-1}) 3060, 2918, 1641, 1563, 752; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 7.60-7.50 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 6.49 (br s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 153.6, 149.2, 146.3, 134.6, 129.0, 128.8, 128.4, 107.7; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 206.0479, found 206.0471.

6-chloro-3-(4-chlorophenyl)pyridazin-4-amine 23b. Following general method D and starting from **16a** (50 mg, 0.30 mmol) and 4-chlorophenylboronic acid (51.6 mg, 0.33 mmol), **23b** was obtained as an orange solid (61 mg, 0.25 mmol, 85%): mp 246-248 °C; IR (neat cm^{-1}) 3465, 1496, 1090, 1016, 837; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 7.63-7.58 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.59 (br s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 153.7, 148.2, 146.4, 133.7, 133.5, 130.3, 128.8, 107.9; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 240.0089, found 240.0099.

6-chloro-3-(2-methoxyphenyl)pyridazin-4-amine 23c. Following general method D and starting from **16a** (50 mg, 0.30 mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (50.8 mg, 0.33 mmol) under microwaves irradiation, **23c** was obtained as a yellow solid (60 mg, 0.25 mmol, 84%): mp 194-196 °C; IR (neat cm^{-1}) 3069, 2834, 1240, 755; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 7.49 (td, $J = 8.7$ Hz $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 7.4$ Hz $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.24 (br s, 2H), 3.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 156.9, 153.7, 148.6, 147.0, 130.9, 130.7, 123.4, 120.6, 111.7, 106.6, 55.3; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 236.0585, found 236.0589.

6-chloro-3-(4-methoxyphenyl)pyridazin-4-amine 23d. Following general method D and starting from **16a** (60 mg, 0.36 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (61 mg, 0.40 mmol) under microwaves irradiation, **23d** was obtained as a yellow solid (74 mg, 0.31 mmol, 86%): mp 204-206 °C; IR (neat cm^{-1}) 3042, 1507, 1244, 1036, 841; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 7.55-7.52 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.45 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 159.8, 153.2, 149.0, 146.3, 129.7, 126.9, 114.2, 107.5, 55.2; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 236.0585, found 236.0591.

6-chloro-3-(4-methoxyphenyl)-*N*-methylpyridazin-4-amine 23e. Following general method D and starting from **16b** (80 mg, 0.45 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (75 mg, 0.49 mmol) under conventional heating, **23e** was obtained as a white solid (85 mg, 0.34 mmol, 76%): mp 153-155 °C; IR (neat cm^{-1}) 3361, 1512, 1247, 1030, 836; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.47-7.44 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.6, 155.1, 150.1, 146.1, 130.0, 126.1, 114.7, 103.9, 55.4, 29.7; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 250.0741, found 250.0748.

6-chloro-3-(4-methoxyphenyl)-*N,N*-dimethylpyridazin-4-amine 23f. Following general method D and starting from **16c** (80 mg, 0.42 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (70 mg, 0.46 mmol) under conventional heating, **23f** was obtained as a white solid (92 mg, 0.35 mmol, 84%): mp 99-101 °C; IR (neat cm^{-1}) 2936, 2841, 1519, 1258, 1031, 832; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.71 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.2, 154.2, 151.9, 149.9, 130.2, 129.5, 114.1, 110.9, 55.3, 41.6; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]

264.0898, found 264.0895.

6-chloro-3-(4-methoxyphenyl)-*N*-(3-phenylpropyl)pyridazin-4-amine 23g. Following general method E and starting from **16e** (400 mg, 1.42 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (226 mg, 1.49 mmol), **23g** was obtained as a yellow oil (417 mg, 1.18 mmol, 83%): IR (neat cm^{-1}) 3280, 2928, 1565, 1249, 1033, 835; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.75 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.93 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.7, 155.1, 150.1, 144.9, 140.4, 129.9, 128.7, 128.3, 126.4, 126.1, 114.8, 104.2, 55.4, 41.8, 33.1, 29.8; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 354.1367, found 354.1377.

***N*-benzyl-6-chloro-3-(4-methoxyphenyl)pyridazin-4-amine 23h.** Following general method E and starting from **16d** (40 mg, 0.16 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (25 mg, 0.17 mmol), **23h** was obtained as a colorless oil (39.5 mg, 0.12 mmol, 77%): IR (neat cm^{-1}) 3031, 2929, 2837, 1561, 1246, 1062, 832; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.40-7.28 (m, 5H), 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.25 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.7, 155.1, 150.2, 144.9, 136.0, 130.0, 129.2, 128.1, 127.0, 126.1, 114.9, 104.9, 55.4, 46.8; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 326.1054, found 326.1059.

***N*-benzhydryl-6-chloro-3-(4-methoxyphenyl)pyridazin-4-amine 23i.** Following general method E and starting from **16g** (80 mg, 0.24 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (38.6 mg, 0.25 mmol), **23i** was obtained as a white solid (77 mg, 0.19 mmol, 79%): mp 151-153 °C; IR (neat cm^{-1}) 2921, 2840, 1512, 1247, 1026, 842; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.37-7.28 (m, 6H), 7.25-7.22 (m, 4H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.35 (br d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.7, 154.9, 150.2, 143.9, 139.9, 129.9, 129.3, 128.3, 127.0, 126.0, 114.9, 106.1, 61.8, 55.4; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 402.1367, found 402.1372.

***N,N*-dibenzyl-6-chloro-3-(4-methoxyphenyl)pyridazin-4-amine 23j.** Following general method E and starting from **16h** (80 mg, 0.23 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (37 mg, 0.24 mmol), **23j** was obtained as a white solid (59 mg, 0.14 mmol, 61%): mp 146-148 °C; IR (neat cm^{-1}) 3026, 2956, 2847, 1539, 1251, 1031, 831; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 6H), 7.04-7.00 (m, 6H), 6.79 (s, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.5, 154.5, 153.4, 149.3, 135.7, 129.8, 129.6, 128.8, 128.1, 127.9, 115.0, 114.4, 55.4, 54.3; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 416.1524, found 416.1527.

3-(4-methoxyphenyl)pyridazin-4-amine 25a. Following general method G and starting from **23d** (30 mg, 0.13 mmol) and $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (10 %w), **25a** was obtained as a white solid (25 mg, 0.12 mmol, 98%): mp 232-234 °C; IR (neat cm^{-1}) 3307, 3075, 2838, 1608, 1515, 1253, 1020, 838; ^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ (ppm) 8.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ (ppm) 161.7, 151.2, 149.7, 142.2, 129.7, 123.9, 114.5, 109.4, 54.6; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 202.0975, found 202.0971.

3-(4-methoxyphenyl)-*N*-methylpyridazin-4-amine 25b. Following general method G and

starting from **23e** (40 mg, 0.16 mmol) and Pd(OH)₂/C (10 %w), **25b** was obtained as a yellow solid (33 mg, 0.15 mmol, 98%): mp 106-108 °C; IR (neat cm⁻¹) 2929, 2709, 1599, 1509, 1248, 1029, 831; ¹H NMR (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm) 7.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.14-7.09 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.99 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm) 163.1, 151.9, 151.3, 144.3, 131.3, 125.2, 115.9, 106.5, 56.1, 30.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₂H₁₄N₃O [M + H⁺] 216.1131, found 216.1134.

3-(4-methoxyphenyl)-*N,N*-dimethylpyridazin-4-amine 25c. Following general method G and starting from **23f** (19 mg, 0.07 mmol) and Pd/C (10 %w), **25c** was obtained as a yellow solid (13 mg, 0.06 mmol, 82%): mp 260-262 °C; IR (neat cm⁻¹) 3055, 2991, 2632, 1556, 1506, 1243, 1023, 841; ¹H NMR (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm) 8.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.01 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm) 161.2, 151.6, 149.9, 140.4, 129.4, 128.3, 114.0, 109.8, 54.6, 41.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₃H₁₆N₃O [M + H⁺] 230.1288, found 230.1284.

3-(4-methoxyphenyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-4-amine 26a. Following general method F and starting from **23d** (110 mg, 0.47 mmol) and 4-trifluoromethylphenylboronic acid (133 mg, 0.70 mmol) for 2 h, **26a** was obtained as a light yellow solid (81 mg, 0.23 mmol, 50%): mp 324-326 °C; IR (neat cm⁻¹) 3015, 2924, 2845, 1643, 1582, 1505, 1320, 1249, 1108, 1069, 841; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.26 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 160.1, 155.1, 148.7, 145.2, 141.6, 130.2, 128.3, 127.7, 126.3, 126.2, 114.7, 106.8, 55.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₈H₁₅F₃N₃O [M + H⁺] 346.1162, found 346.1160.

3-(4-methoxyphenyl)-6-phenyl-*N*-(3-phenylpropyl)pyridazin-4-amine 26b. Following general method F and starting from **23g** (150 mg, 0.42 mmol) and phenylboronic acid (77.5 mg, 0.63 mmol) for 1 h, **26b** was obtained as a colorless oil (154 mg, 0.39 mmol, 92%); IR (neat cm⁻¹) 3419, 3059, 2929, 2855, 1580, 1513, 1247, 1028, 836, 697; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.03-8.01 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (td, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.74 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.97 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.4, 157.7, 149.1, 143.8, 140.7, 137.6, 130.1, 129.4, 128.7, 128.6, 128.3, 127.3, 127.2, 126.3, 114.6, 101.7, 55.4, 41.7, 33.2, 30.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₆H₂₆N₃O [M + H⁺] 396.2070, found 396.2082.

(*E*)-*N*-benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-6-styrylpyridazin-4-amine 26c. Following general method F and starting from **23h** (80 mg, 0.24 mmol) and (*E*)-styrylboronic acid (72.7 mg, 0.49 mmol) for 12 h, **26c** was obtained as a light yellow solid (52 mg, 0.13 mmol, 54%): mp 203 – 205 °C; IR (neat cm⁻¹) 3030, 2929, 2836, 1578, 1512, 1247, 1175, 835, 731; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.23 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.4, 149.1, 143.5, 136.8, 136.4, 133.8, 130.1, 129.1, 128.7, 128.6, 127.9, 127.2, 127.1, 114.7, 102.4, 55.4, 46.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₆H₂₄N₃O [M + H⁺] 394.1914, found 394.1910.

tert-butyl-(3,6-dichloropyridazin-4-yl)methylcarbamate 27a. Following general method I and starting from **16b** (70 mg, 0.30 mmol), **27a** was obtained as a white solid (109 mg, 0.39 mmol, 99%): mp 108-110 °C; IR (neat cm⁻¹) 1717, 1557, 1386, 1364, 1127; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.25 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 155.7, 154.8, 151.8, 143.7, 128.1, 81.8, 36.0, 27.5; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₀H₁₄Cl₂N₃O₂ [M + H⁺] 278.0457, found 278.0459.

tert-butyl-(3,6-dichloropyridazin-4-yl)-(4-methoxybenzyl)carbamate 27b. Following general method I and starting from **16f** (265 mg, 0.93 mmol), **27b** was obtained as a colorless oil (351 mg, 0.91 mmol, 98%): IR (neat cm⁻¹) 2979, 2934, 1717, 1560, 1513, 1395, 1369, 1248, 1157, 1070, 847; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.73 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.5, 155.8, 155.6, 142.1, 129.7, 128.3, 127.8, 114.3, 83.2, 55.3, 51.9, 28.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₇H₂₀Cl₂N₃O₃ [M + H⁺] 384.0876, found 384.0895

tert-butyl-(3-chloro-6-(4-methoxyphenyl)pyridazin-4-yl)methylcarbamate 28a. Following general method D and starting from **27a** (80 mg, 0.29 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (48.1 mg, 0.32 mmol) under conventional heating, **28a** was obtained as a white solid (63 mg, 0.18 mmol, 63%): mp 160-162 °C; IR (neat cm⁻¹) 2974, 2930, 1716, 1576, 1519, 1343, 1250, 1148, 1021, 838; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.8, 159.6, 153.4, 142.2, 128.6, 127.2, 123.1, 114.6, 82.3, 55.5, 36.5, 28.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₇H₂₁ClN₃O₃ [M + H⁺] 350.1266, found 350.1269.

tert-butyl-(3-chloro-6-(4-methoxyphenyl)pyridazin-4-yl)-(4-methoxybenzyl)carbamate 28b. Following general method D and starting from **27b** (80 mg, 0.21 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (34.8 mg, 0.23 mmol) under conventional heating, **28b** was obtained as a colorless oil (64 mg, 0.14 mmol, 67%): IR (neat cm⁻¹) 2927, 2838, 1710, 1608, 1513, 1366, 1247, 1157, 1032, 835; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (br s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.75 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.7, 159.5, 159.2, 154.2, 153.0, 140.4, 130.0, 128.7, 128.5, 127.2, 124.2, 114.5, 114.2, 82.4, 55.5, 55.3, 51.9, 28.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₄H₂₇ClN₃O₄ [M + H⁺] 456.1685, found 456.1675

3,6-dichloro-4-methoxypyridazine 31a. Sodium methanolate (170 mg, 3.15 mmol) was added to a solution of 3,4,6-trichloropyridazine **9** (650 mg, 3.54 mmol) in dry methanol (20 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, then, evaporated to dryness. The crude residue was diluted in water and extracted with EtOAc twice. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to afford **31a** as a white solid (596 mg, 3.33 mmol, 94%): mp 109-111 °C; IR (neat cm⁻¹) 1556, 1123, 861; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.93 (s, 1H), 4.01 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.1, 155.7, 148.1, 109.5, 56.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₅H₅Cl₂N₂O [M + H⁺] 178.9773, found 178.9765.

4-(benzyloxy)-3,6-dichloropyridazine 31b. In a flamed-dried two-neck round bottom flask containing Na₂SO₄, was dissolved benzylic alcohol (60 μL, 0.60 mmol) in dry THF (5 mL). When the solution reach 0 °C, NaH (16 mg, 0.65 mmol) was added by portion and the reaction mixture was stirred for 15 min. 3,4,6-trichloropyridazine **9** (100 mg, 0.55 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After evaporation to

dryness, the crude residue was diluted in water and extracted with EtOAc twice. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to afford **31b** as a white solid (98 mg, 0.38 mmol, 70%): mp 144-146 °C; IR (neat cm⁻¹) 3062, 1552, 1363, 1121; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.26-7.21 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 5.01 (s, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.9, 154.7, 148.4, 133.3, 129.2, 129.1, 127.4, 110.6, 71.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₁H₉Cl₂N₂O [M + H⁺] 255.0092, found 255.0084.

6-(4-methoxyphenyl)-*N*-methylpyridazin-4-amine 35a. Following general method H and starting from **16b** (200 mg, 1.12 mmol), **35a** was obtained as a yellow solid (116 mg, 0.54 mmol, 48%): mp 168-170 °C; IR (neat cm⁻¹) 3232, 3051, 2924, 1601, 1519, 1245, 1031, 832; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.01 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.0, 157.9, 146.9, 139.6, 128.6, 114.2, 101.7, 55.4, 28.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₂H₁₄N₃O [M + H⁺] 216.1131, found 216.1127

6-(4-methoxyphenyl)-*N*-(3-phenylpropyl)pyridazin-4-amine 35b. Following general method H and starting from **16e** (150 mg, 0.53 mmol), **35b** was obtained as a yellow oil (86 mg, 0.27 mmol, 51%): IR (neat cm⁻¹) 3229, 2946, 1595, 1245, 1027, 838; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.52 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.32-7.18 (m, 5H), 7.15 (br t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.22 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.88 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 160.9, 156.9, 146.8, 142.0, 129.9, 128.8, 128.6, 126.3, 114.5, 55.7, 41.2, 32.9, 30.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₀H₂₂N₃O [M + H⁺] 320.1757, found 320.1766

6-chloro-3-(phenylethynyl)pyridazin-4-amine 36a. Following general method J and starting from **16a** (100 mg, 0.61 mmol), **36a** was obtained as a light white solid (106 mg, 0.46 mmol, 76%): mp 202-204 °C; IR (neat cm⁻¹) 3456, 3054, 2924, 2216, 1633, 1557, 1271, 1143, 752; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.78-7.75 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 3H), 6.85 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 149.2, 135.6, 132.5, 130.2, 129.2, 126.5, 117.7, 107.1, 82.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₂H₉ClN₃ [M + H⁺] 230.0479, found 230.0480

***N*-benzyl-6-chloro-3-(phenylethynyl)pyridazin-4-amine 36b.** Following general method J and starting from **16d** (80 mg, 0.31 mmol), **36b** was obtained as colorless oil (68 mg, 0.21 mmol, 68%): IR (neat cm⁻¹) 3239, 3062, 2207, 1565, 1490, 1275, 1132, 689; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.80-7.74 (m, 3H), 7.51-7.50 (m, 3H), 7.37-7.36 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 154.0, 148.0, 137.9, 136.3, 132.6, 130.4, 129.2, 129.1, 127.6, 127.3, 121.5, 104.5, 98.4, 82.5, 45.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₉H₁₅ClN₃ [M + H⁺] 320.0942, found 320.0945

3-chloro-6-phenyl-5*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridazine 37a. To a solution of **36a** (20 mg, 0.09 mmol) in dry DMF (1 mL) was added CuI (20 mol%). The reaction mixture was heated at 130 °C 12 h. After cooling, the reaction mixture was diluted in water-iced and filtered under reduce pressure to afford **37a** as a brown solid (17 mg, 0.07 mmol, 85%): mp 295-297 °C; IR (neat cm⁻¹) 3076, 2928, 1622, 1416, 1141, 742; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.49 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.59-7.45 (m, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 130.3, 129.7, 126.8, 108.2, 98.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₂H₉ClN₃ [M + H⁺] 230.0479, found 230.0485

5-benzyl-3-chloro-6-phenyl-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridazine 37b. To a solution of **36b** (150 mg, 0.65 mmol) in dry DMF (6 mL) was added CuI (20 mol%). The reaction mixture was heated at 130 °C 12 h. After cooling, the reaction mixture was diluted in water-iced and filtered under reduce pressure to afford **37b** as an orange solid (135 mg, 0.59 mmol, 90%): mp 167-169 °C; IR (neat cm⁻¹) 3060, 2924, 1600, 1421, 934, 695; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.11 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 2.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 151.2, 149.5, 147.9, 137.0, 133.8, 130.5, 130.2, 129.7, 129.4, 129.2, 128.0, 126.6, 108.3, 102.2, 47.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₉H₁₅ClN₃ [M + H⁺] 320.0949, found 320.0950

5-benzyl-6-phenyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridazine 38. Following general method E and starting from **37b** (32 mg, 0.10 mmol) and 4-trifluoromethylphenylboronic acid (1.5 equiv., 283.5 mg, 0.15 mmol), **38** was obtained as an orange oil (25 mg, 0.06 mmol, 59%): IR (neat cm⁻¹) 2925, 2854, 1617, 1323, 1121, 1068, 729, 697; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 5H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 151.2, 150.6, 148.8, 141.7, 136.1, 132.4, 130.5, 129.7, 129.3, 129.2, 129.0, 128.1, 127.5, 125.9, 125.7, 123.1, 104.2, 102.6, 47.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₆H₁₉F₃N₃ [M + H⁺] 430.1526, found 430.1531.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information.

Optimization data, NMR spectra and HPLC data. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

* mschmitt@unistra.fr

NOTES

We declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

Financial support provided by the Agence National de Recherche et Technologie (ANRT), Prestwick Chemical, the University of Strasbourg (UdS), the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) and the Communauté Urbaine de Strasbourg (Pharmadol) is gratefully acknowledged with thanks.

REFERENCES

- (1) (a) Frank, H.; Heinisch, G. *In Pharmacologically Active Pyridazine Part1, Progress in Medicinal Chemistry*; Ed. Elsevier Science B. V: Amsterdam **1990**, 271. (b) Frank, H.; Heinisch, G. *In Pharmacologically Active Pyridazines Part 2, Progress in Medicinal chemistry*; Ed. Elsevier Science B. V: Amsterdam **1992**, 141. (c) Basile, A. S.; Lippa, A. S.; Skolnick, P. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *500*, 441-451. (d) McIntyre C. J; Ponticello G. S; Liverton N. J; O'Keefe S. J; O'Neill E. A; Pang M.; Schwartz C. D; Claremon D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 689-692. (e) Li, C. S.; Brideau, C.; Chan, C. C.; Savoie, C.;

- Claveau, D.; Charleson, S.; Gordon, R.; Greig, G.; Gauthier, J. Y.; Lau, C. K.; Riendeau, D.; Therien, M.; Wong, E.; Prasit, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 597-600. (f) Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J. F.; Peace, S.; Pickett, S. D.; Luscombe, C. N. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1062-1069. (g) Wermuth, C. G. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 935-941. (h) Asif, M. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 2984-2991. (i) Asif, M.; Singh, A.; Siddiqui, A. A. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 3336-3346. (j) Amir, M.; Somakala, K.; Ali, S. *Mini Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 2082-2096.
- (2) (a) Wermuth, C. G.; Bourguignon, J.J.; Hoffmann R.; Boige grain, R.; Brodin, R.; Kan, J. P.; Soubrié, P. *Bioorg Med Chem, Letters* **1992**, *2*, 833-838. (b) Bourotte, M.; Pellegrini, M.; Bourguignon, J.J. *Synlett* **2003**, *10*, 1482-1484.
- (3) (a) Wermuth, C. G.; Bourguignon, J.J.; Schlewer, G.; Gies, J.P.; Schoenfelder A.; Melikian A.; Bouchet, M. J.; Chantreux, D.; Molimard, J. C.; Heaulme, M.; Chambon, J. P.; Bizière, K. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 239-249. (b) Contreras, J.M.; Rival, Y.; Chayer, S.; Bourguignon, J.J.; Wermuth, C. G. *J. Med Chem* **1999**, *42*, 730-741. (c) Rival, Y.; Hoffmann, R.; Didier, B.; Rybaltchenko, V.; Bourguignon J.J.; Wermuth, C. G. *J. Med. Chem.* **1999**, *41*, 311-317. (d) Gleave, R. J.; Beswick, P. J.; Brown, A. J.; Giblin, G. M. P.; Goldsmith, P.; Haslam, C. P.; Mitchell, W. L.; Nicholson, N. H.; Page, L. W.; Patel, S.; Roomans, S.; Slingsby, B. P.; Swarbrick, M. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 465-468. (e) Velentza, A. V.; Wainwright, M. S.; Zasadzki, M.; Mirzoeva, S.; Schumacher, M.; Haiech, J.; Focia, P. J.; Egli, M.; Waterson, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3465-3470.
- (4) Munoz, L.; Ranaivo, H. R.; Roy, S. M.; Hu, W.; Craft J. M.; McNamara, L. K.; Chicol, L. W.; Van Eldik, L. J.; Watterson, D. M. *J. Neuroinflamm.* **2007**, *4*, 21.
- (5) (a) Bizière, K.; Worms, P.; Kan, J. P.; Mandel, P.; Garattini, S.; Roncucci, R. *Drugs Exp. Clin. Res.* **1985**, *11*, 831-840. (b) Wermuth, C. G.; Schlewer, G.; Bourguignon, J.J.; Maghioros, G.; Bouchet, M-J.; Moire, C.; Kan, J-P.; Worms, P.; Biziere, K. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 528-537.
- (6) (a) Kan, J. P.; Mouget-Goniot, C.; Worms P.; Biziere C. *Biochem.Pharmacol.* **1986**, *35*, 973-978. (b) Isel, F.; Mandel, P. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1989**, *33*, 655-662.
- (7) (a) Lenke, D.; Gries, J.; Kretschmar, R. *Arzneimittel –Forschung*, **1981**, *31*, 1544-1557. (b) Araujo, D.; Caramona, M. M; Osswald, W. *Eur. J. Pharm.* **1983**, *90*, 203-214.
- (8) Lévy, G.; Gacsályi, I.; Markó, B.; Schmidt, E.; Egyed, A.; Kompagne, H.; Leveleki, C.; Miklósné Kóvacs, A.; Szénási, G.; Wellmann, J.; Hársing, L. G.; Barkóczy J.; Simig, G.; Kótay Nagy, P. WO2004/043465 A1, **2004**.
- (9) (a) Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781-794. (b) Rickborn, B. *Organic Reactions* **1998**, *53*, 223. (c) Figeys, H. P.; Mathy, A.; Dralants, A. *Synthetic Communications* **1981**, *11*, 655-662. (d) Boger, D. L.; Patel, M. *Prog. Heterocycl. Chem.* **1989**, *1*, 30-84. (e) Müller, K.; Sauer J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2541-2544. (f) Sauer, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, **1996**, *6*, 901-955.
- (10) (a) Baoan Song, W. J.; Chen, H.; Bhadury, P.; Hu, D. *Molecules* **2009**, *14*, 3676-3687. (b) Estevez, I.; Ravina, E.; Sotel, E. *J. Het. Chem.* **1998**, *35*, 1421-1427. (c) Dajka-Halasz, B.; Foldi, A. A.; Ludanyi, K.; Matyus, P. *Arkivoc* **2008**, *3*, 102-126.
- (11) Sircar, I. *J. Het. Chem.* **1983**, *20*, 1473-1476.
- (12) Cao, P.; Qu, J.; Burton G.; Rivero, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7204-7208
- (13) (a) Kweon, D.H.; Kang, Y.J.; Chung, H.A.; Park, J.W.; Song Lee, W.; Yoon Y.J. *J. Het. Chem.* **1999**, *36*, 1301-1306. (b) Baranov, A. B.; Tsy-pin, V. G.; Malin, A. S.; Laskin, B. M. *Russ. J. Appl. Chem.* **2004**, *77*, 1997-2000.
- (14) (a) Kasnar, B.; Wise, D. S.; Kucera, L. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *Nucleosides & Nucleotides* **1994**, *13*, 459-479. (b) Schmitt, M.; Araújo-Junior, J. X.; Oumouch, S.; Bourguignon J.J. *Molecular Diversity* **2006**, *10*, 429-434.

- (15) (a) Steck, E. A.; Brundage, R. P.; Fletcher, L. T. *J. Het. Chem.* **1975**, *12*, 1009-1013. Kumar Jangid, M.; (b) Yadav, T.; Yadav, K. *J. Het. Chem.* **2013**, *5*, 1165-1173. (c) Crocetti, L.; Vergelli, C.; Cilibrizzi, A.; Graziano, A.; Khlebnikov, A. I.; Kirpotina, L. N.; Schepetkin, I. A.; Quinn, M. T.; Giovannoni, M. P. *Drug Dev. Res.* **2013**, *74*, 259-271.
- (16) Hammoud, H.; Schmitt, M.; Blaise, E.; Bihel, F.; Bourguignon, J.J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7930-7937.
- (17) Walsh K.; Sneddon, H. F.; Moody, C. J. *ChemSusChem* **2013**, *6*, 1455-1460.
- (18) Bourguignon, J.J.; Oumouch, S.; Schmitt, M. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 277-295.
- (19) See Supporting Information File
- (20) (a) Fan, S. Y.; Mi, C. L.; Yang, J.; Li, S.; Zheng, Z. B. *Chinese Chem. Lett.* **2007**, *18*, 400-402. (b) Fan, S.Y.; Zheng, Z.B.; Mi, C.L.; Zhou, X.B.; Yan, H.; Gong, Z.H.; Li, S. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 621-624. (c) Hughes, R. O.; Maddux, T.; Joseph, R. D.; Lu, S.; Walker, J. K.; Jacobsen, E. J.; Rumsey, J. M.; Zheng, Y.; MacInnes, A.; Bond, B. R.; Han, S.I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6348-6352.
- (21) (a) Bracher, F.; Daab, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *14*, 2288-2291. (b) Spinella, S. M.; Guan, Z.H.; Chen, J.; Zhang, X. *Synthesis* **2009**, *18*, 3094-3098. (c) Usuki, T.; Yamada, H.; Hayashi, T.; Yanuma, H.; Koseki, Y.; Suzuki, N.; Masuyama, Y.; Lin, Y. Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3233-3235. (d) Doebelin, C.; Wagner, P.; Bihel, F.; Humbert, N.; Kenfack, C. A.; Mely, Y.; Bourguignon, J.J.; Schmitt, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 908-913.
- (22) (a) Garcia, Y.; Schoenebeck, F.; Legault, C. Y.; Merlic, C. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6632-6639. (b) Dai, X.; Chen, Y.; Garrell, S.; Liu, H.; Zhang, L.-K.; Palani, A.; Hughes, G.; Nargund, R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7758-7763.
- (23) Yang, J.; Liu, S.; Zheng, J-F.; Zhou, J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6248-6259.
- (24) Houpis, I. N.; Liu, R.; Wu, Y.; Yuan, Y.; Wang, Y.; Nettekoven U. *J. Org. Chem. Note* **2010**, *75*, 6965-6968.
- (25) Billingsley, K.L.; Anderson, K.W.; Buchwald, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3484-3488.
- (26) Adamczyk, M.; Akireddy, S. R.; Johnson, D. D.; Mattingly, P. G.; Pan, Y.; Reddy, R. E. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8129-8142.
- (27) Li, D.; Zhan, P.; Liu, H.; Pannecouque, C.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Liu, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2128-2134.
- (28) Harayama, T.; Sato, T.; Hori, A.; Abe, H.; Takeuchi, Y. *Synthesis* **2004**, *9*, 1446-1456.

III. Conclusion

Dans ce chapitre, deux nouvelles méthodologies de synthèse ont été développées. La première a permis d'introduire une amine aliphatique ou un petit fragment chiral *R*- α -aminoalcool en position 3 d'un dérivé de pyridazine. La seconde méthodologie a donné lieu à la synthèse de 4-aminopyridazines mono- (3 ou 6-Ar) et di-substituées (3,5, 5,6 et 3,6-Ar).

Dans le cas de l'introduction d'une amine aliphatique en position 3 de la pyridazine, nous avons montré que cette réaction peut être réalisée aussi bien en présence d'un catalyseur au palladium avec la mise en jeu de JosiPhos (réaction de Buchwald-Hartwig) qu'en présence d'un catalyseur au cuivre (réaction d'Ullmann). En particulier, la réaction d'Ullmann présente l'avantage d'éviter la formation du produit de di-*N*-hétéroarylation ou de l'iminoéther, à l'inverse de la réaction de Buchwald-Hartwig qui ne permet pas de s'en affranchir totalement.

L'extension de cette réaction à d'autres amines aliphatiques a été appliquée avec succès, excepté pour une amine portant un second groupement fonctionnel réactif (*R*- α -aminoalcool). Dans ce dernier cas, l'emploi d'un catalyseur au cuivre a clairement constitué la méthode de choix pour obtenir sélectivement le dérivé de *N*-hétéroarylation par rapport au dérivé de *O*-hétéroarylation.

Dans un second temps, nous avons montré la possibilité d'accéder à diverses 4-aminopyridazines mono- et di-substituées par des réactions de couplage pallado-catalysées (réaction de Suzuki-Miyaura et hydrogénolyse d'un iminochlorure). De manière inattendue, ces réactions se sont avérées régiosélectives de la position 3 du cycle (position la plus encombrée), et ce quelle que soit la nature de l'amine en position 4. Cette régiosélectivité pourrait résulter d'une assistance du doublet libre de l'amine. Enfin, nous avons étendue cette dernière au couplage de Sonogashira, nous permettant d'obtenir un nouveau dérivé de 5*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridazine.

CHAPITRE 3. Construction et premier criblage
in silico d'une chimiothèque virtuelle de
dérivés pyridaziniques

La démarche rationnelle qui guide la conception de molécules d'intérêt pharmacologique et thérapeutique subit une évolution permanente depuis les années 60, et notamment grâce aux révolutions technologiques qui ont eu lieu dans les domaines de la chimie, de la biologie et de l'informatique.

Cependant, ces avancées ont amené la mise en place de processus de plus en plus complexes pour la découverte de nouveaux médicaments, ayant pour conséquence une augmentation de la durée et du coût de la mise sur le marché des nouvelles molécules. Les industries pharmaceutiques n'ont alors pas eu d'autres choix que d'optimiser toutes les étapes du développement d'un médicament (figure 35).

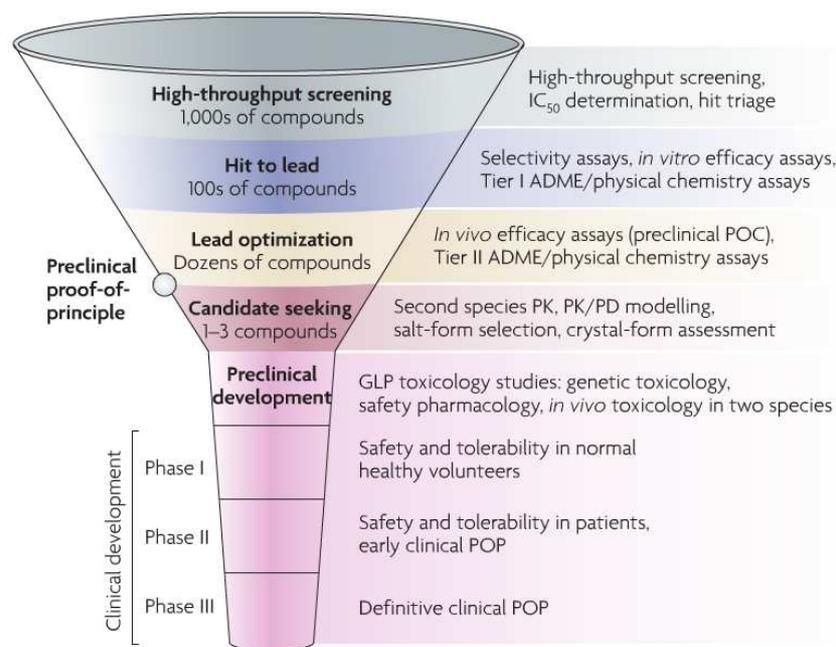


Figure 35. Processus actuel de découverte d'un médicament¹⁴²

Pour cela, elles se sont tournées vers le criblage à haut débit qui repose dans la majorité des cas sur la loi statistique du « grand nombre » et rarement sur la structure des molécules, pour augmenter leurs chances d'identifier un hit. A titre d'exemple, une chimiothèque contenant un million de molécules peut atteindre environ 0.2% de hits identifiés, soit 2 000 molécules. Un système de filtres va ensuite pouvoir être appliqué, conduisant à la sélection

¹⁴²Kramer, J. A.; Sagartz, J. E.; Morris, D.L. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2007**, *6*, 636-649

d'un nombre très restreint de molécules qui vont être utilisées pour les phases d'optimisation structurale. Parmi les critères de sélection utilisés, sont souvent pris en compte les règles de Lipinski, les propriétés ADME, la toxicité, l'originalité structurale ou encore la faisabilité chimique. Ainsi, les contraintes imposées par ces filtres permettent généralement d'éliminer plus de 90% des hits identifiés à l'issue du criblage initial.

Toutefois, cet excès de technologies associé à la faiblesse conceptuelle de l'hypothèse pharmacochimique s'est soldé par de nombreux échecs en termes de développement, et par un coût de plus en plus difficile à supporter pour une première phase d'évaluation.

A l'heure actuelle les acteurs dans ces phases initiales de développement tentent de plus en plus de privilégier une réflexion et un raisonnement autour de requis structuraux nécessaires pour une interaction avec une protéine cible visée.¹⁴³ Cette approche permet de restreindre fortement la dimension de la chimiothèque dite « focalisée » (1 000 à 3 000 molécules) avec une bonne chance d'identifier au moins un hit intéressant.

Une voie alternative consiste en la réalisation du criblage *in silico*. Dans ce cas, l'utilisation de la bioinformatique permet de cribler plusieurs millions de molécules avec un coût nettement inférieur à celui du criblage biologique. De plus, il est également possible de cribler des molécules « fictives » issues de molécules existantes (peptides, hétérocycles azotés, etc) et dont la possible synthèse repose sur un savoir-faire chimique et pharmacochimique.

Le facteur principal qui entre en ligne de compte est le temps de calcul nécessaire et donc le type de logiciel utilisé. Les hits virtuels identifiés sont classés selon un score qui reflète l'aptitude de la molécule à se lier à la protéine cible. Ainsi, 100 à 200 hits virtuels peuvent être facilement sélectionnés pour une évaluation pharmacologique *in vitro* après l'achat de ces 100 à 200, molécules, si celles-ci sont accessibles commercialement. Finalement, la dernière étape de validation expérimentale va permettre d'évaluer l'efficacité de l'approche bioinformatique appliquée à une protéine cible donnée.

Nous pouvons ainsi paramétrer la construction d'une chimiothèque dite virtuelle mais conçue selon des critères pharmacochimiques spécifiques et basée sur une faisabilité

¹⁴³Simonin, F.; Schmitt, M.; Laulin, J.P.; Laboureyras, E.; Jhamandas, J. H.; MacTavish, D.; Matifas, A.; Mollereau, C.; Laurent, P.; Parmentier, M.; Kieffer, B. L.; Bourguignon, J. J.; Simmonet, G. *PNAS* **2006**, *103*, 466-471

chimique, en visant dès le début du travail une originalité structurale. Après criblage *in silico* de la chimiothèque virtuelle, une première série de hits présentant le meilleur score peut être sélectionnée puis synthétisée dans un temps raisonnable. Ces molécules seront par la suite validées expérimentalement (tests de liaison spécifique, inhibition enzymatique, etc).

Cette dernière option a particulièrement retenu notre attention car, étant la plus aventureuse au sens scientifique, elle combine les savoir-faire des trois partenaires : Prestwick Chemical et Inte:Ligand pour la partie bioinformatique et notre équipe pour la synthèse des molécules.

Ce travail sera exposé plus en détail dans le paragraphe II., après une introduction du sujet rappelant brièvement les grands concepts qui supportent le « drug design » et l'analyse des relations structure-activité (RSA).

I. Définitions et concepts de base en analyse structurale

Le pharmacochimiste a en charge la synthèse de nouvelles molécules actives mais aussi l'analyse structurale en vue de modéliser les interactions spécifiques qui sont mises en jeu dans les processus de liaison réversible des ligands avec leurs protéines cibles (enzymes, récepteurs, transporteurs, protéines chaperonnes, etc...). Pendant de nombreuses années, les pharmacochimistes se sont inspirés des structures des ligands endogènes des récepteurs (amines biogènes, GABA, glutamate ou encore les neuropeptides), ou de la structure des substrats des enzymes (PDE, protéines kinases). Cependant, la complexité des processus biologiques rend plus difficile une compréhension simple des modes d'interaction ligand-protéine cible. L'approche bioinformatique propose un modèle d'interaction en 3D du ligand dans le site de liaison. En effet, de plus en plus de publications décrivent avec précision le positionnement d'un ligand donné dans son site d'interaction, grâce à une co-cristallisation montrant en 3D le complexe formé par la protéine et la molécule.

Pleinement conscients de la réalité figée dans le complexe 3D cristallisé, nous pouvons en toute rigueur nous concentrer sur l'analyse structurale des ligands, en prenant en compte l'existence de règles plus ou moins empiriques dans l'analyse mais aussi l'existence d'idées reçues et de dogmes plus ou moins pertinents.

1. Outils pour l'analyse structurale

La première analyse consiste à décrire un élément structural non plus en langage chimique mais physico-chimique. Plus particulièrement, trois facteurs regroupent l'ensemble des paramètres étudiés :

a) des facteurs géométriques (flexibilité/rigidité conformationnelle, gênes stériques, chiralité).

b) des facteurs électroniques (régions riches ou pauvres en électrons, acidité ou basicité).

c) des facteurs de lipophilie/hydrophilie.

Ces éléments se combinent pour donner lieu à un certain nombre d'interactions spécifiques telles que résumées dans le tableau 25 avec les fonctions chimiques prototypes de ces interactions.

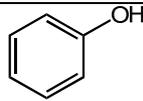
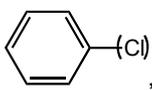
Catégorie	Interactions	Groupements fonctionnels prototypes
I	Electrostatiques	$\begin{matrix} R^1 \\ \\ R^3-NH^+-R^2 \end{matrix}$, $\begin{matrix} NR^3 \\ // \\ R^1HN-NHR^2 \end{matrix}$, RCO_2^- , RSO_3^-
II	Liaisons hydrogène	$RCONHR'$, ROH ,  , RSO_2NHR'
III	Hydrophobes	 ,  ,  , $i-Pr$

Tableau 25. Interactions spécifiques associées aux fonctions chimiques prototypes

La liste des interactions et groupements fonctionnels du tableau 25 n'est pas très exhaustive, mais représente la majorité des interactions mise en jeu dans les processus de liaison spécifique.

Les deux premières catégories (I et II) interagissent avec leur part complémentaire. Ainsi au pH physiologique, une molécule cationique interagit avec un anion carboxylate porté par le récepteur ou la protéine cible (Asp, Glu). Quant à l'accepteur de liaison H, il interagit avec un donneur de liaison H (liaison peptidique, Tyr, Gln, Ser, etc). Dans le cas des interactions hydrophobes, le ligand et le récepteur/protéine cible mettent dans un même espace leurs groupements lipophiles (Phe, Leu, Ile, etc) avec stabilisation de l'interaction ligand-cible.

Ces quelques brefs rappels seront utiles pour la sélection des fonctions chimiques prototypes comme éléments de décorations dans la construction de la chimiothèque virtuelle.

2. Analyse centrée autour d'un châssis moléculaire existant

2.1. Définition du châssis moléculaire

Il n'existe pas de définition claire du châssis moléculaire. De notre point de vue, il s'agit en fait d'un système cyclique ou polycyclique rassemblant un certain nombre d'atomes (C, N, O, S) et possédant une rigidité quasi-totale (d'où le terme de châssis).

Quelques exemples de médicaments présentant un châssis monocyclique (baclofène), bicyclique (nomifensine, diazépam) ou tricyclique (clozapine) sont représentés dans la figure 36.

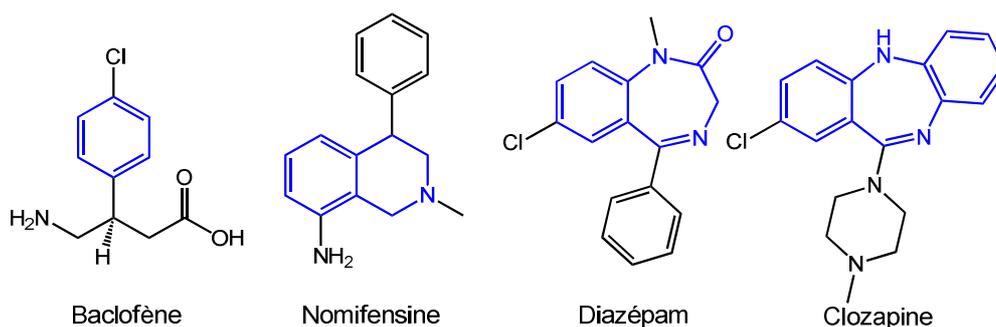


Figure 36. Exemples de châssis moléculaires mono- bi- et tricycliques

Ces châssis moléculaires jouent un rôle spécifique dans les processus d'interaction :

- 1- une interaction hydrophobe dans le cas du baclofène
- 2- une interaction électrostatique avec un cation pour la nomifensine
- 3- une interaction hydrophobe et deux accepteurs de liaisons H pour le diazépam
- 4- une interaction hydrophobe, un accepteur et un donneur de liaison H dans le cas de la clozapine.

Le cycle benzénique, éventuellement chloré, est la plupart du temps impliqué dans une interaction hydrophobe. Il en va de même pour les cycles benzo des benzodiazépines¹⁴⁴ ou

¹⁴⁴Tebib, S.; Bourguignon, J.J.; Wermuth, C. G. *J. Comput.-Aided Mol. Design* **1987**, *1*, 153-170

de la clozapine. Ils peuvent aussi participer comme accepteur (azote sp^2), donneur de liaison hydrogène (NH acide au sens de Brønsted) ou être impliqués dans une liaison électrostatique si l'azote est suffisamment basique pour être protoné au pH physiologique (tetrahydroisoquinoléine de la nomifensine). Dans ces exemples, le châssis (en bleu dans la figure 36) est clairement défini.

Cependant, il n'en est pas toujours ainsi (figure 37). En effet, dans la structure de la nicotine, les deux cycles pyridine ou pyrrolidine peuvent être considérés comme châssis moléculaire. Dans la structure de l'halopéridol, nous avons affaire à deux fragments liés par une chaîne propyle.

Cependant, le fragment 2 qui comporte une pipéridine trifonctionnalisée pourrait être considéré comme châssis principal. Pour le piriédil, le châssis moléculaire pipérazine pourrait l'emporter sur le cycle aromatique de par sa participation au pharmacophore. Enfin, il existe des systèmes où le rôle d'un châssis simple comme le benzène n'est pas clairement identifié. C'est le cas du (S)-Aténolol, où le cycle benzénique disubstitué ne serait pas impliqué dans une interaction, mais serait utilisé comme un répartiteur de fragments fonctionnalisés.

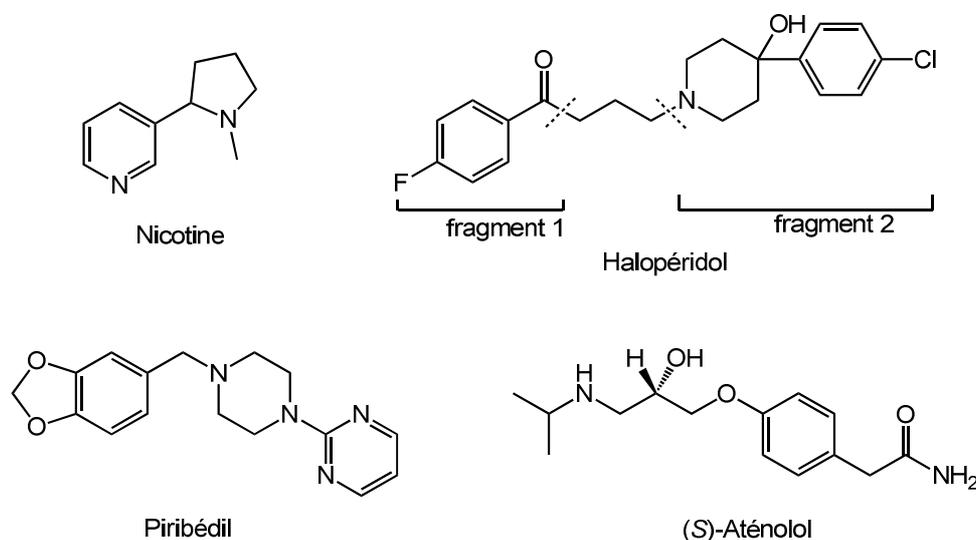


Figure 37. Exemples de composés dont le châssis moléculaire reste mal défini

2.2. Définition de la décoration

De manière générale, tout ce qui n'est pas dans le châssis moléculaire est un élément de décoration structurale participant à l'activité de la molécule. Cet élément est lié au châssis par une liaison simple, ce qui induit une libre rotation du substituant ou fragment. Ainsi, les

phényles en libre rotation respectivement dans les structures de la nomifensine et du diazépam (figure 36) sont des décorations lipophiles. Les groupements amines libres de la nomifensine et pipérazino de la clozapine sont liés au châssis par une liaison simple C-N et sont donc considérés comme des décorations. Cependant, il s'agit d'un formalisme d'écriture qui ne rend pas compte du caractère π -partiel de cette liaison σ . Ce n'est plus le cas avec l'oxygène sp^2 du carbonyle de la benzodiazépinone qui est lié au châssis par une liaison 100% sp^2 , d'où l'intégration de cet oxygène immobilisé au châssis moléculaire.

En conclusion, pour une molécule donnée, il peut être pertinent de se poser les deux questions suivantes :

1- le châssis moléculaire est-il original ?

2- comment contribue-t-il de manière spécifique à la liaison avec la protéine ?

Une recherche bibliographique répond rapidement à la première question. La réponse à la deuxième question nécessite la synthèse et l'étude pharmacologique d'analogues structuraux avec une modification du châssis moléculaire. Il faut cependant noter que chaque modification du châssis peut rendre nécessaire une nouvelle approche synthétique, et nécessiter plus de temps en termes de développement.

3. Principes généraux et stratégies autour des châssis moléculaires

3.1. Quelques exemples d'illustration du rôle du châssis moléculaire

En guise d'illustration de l'intérêt de modifier (ou créer) un châssis moléculaire pertinent, nous avons sélectionné 4 exemples.

Le γ -phényl GHB **217** est un ligand agoniste du récepteur du GHB (R-GHB)¹⁴⁵ qui présente une grande flexibilité mais aucune originalité structurale, et notamment de par le fait de son absence de châssis moléculaire pertinent. Les travaux du laboratoire sur ce projet avaient consisté en l'introduction de restrictions conformationnelles par la construction d'un cycle additionnel contenant un carbone sp^2 (schéma 60, composé **218**).¹⁴⁶ Ce dérivé de

¹⁴⁵Hechler, V.; Bourguignon, J.J.; Wermuth, C. G.; Mandel, P.; Maitre, M. *Neurochem. Res.* **1985**, *10*, 387-396

¹⁴⁶Schmidt, C; Gobaille, S.; Hechler, V.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.J; Maitre, M. *Eur. J. Pharmacol.* **1991**, *203*, 393-397

benzocycloheptanol (**218**) est le premier antagoniste du R-GHB et constitue encore aujourd'hui un outil pharmacologique de référence.

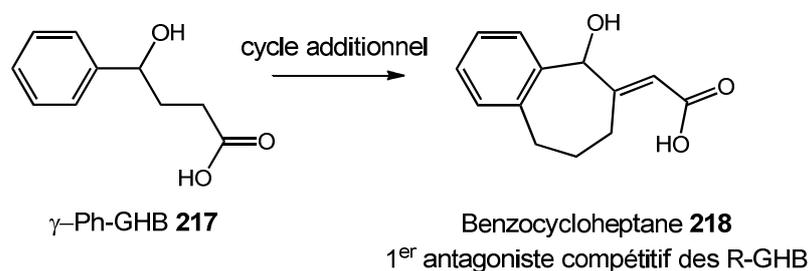


Schéma 60. Intérêt de la présence d'un cycle additionnel

Le laboratoire a également développé des inhibiteurs de phosphodiésterase 4 (PDE-4) en dérivant de manière adéquate le châssis moléculaire du substrat AMPc, à savoir l'adénine (schéma 61, composés **219**, **220** et **221**).¹⁴⁷ Des inhibiteurs de PDE-4 pharmacologiquement équivalents ($IC_{50} \approx 10$ nM) avaient pu être construits avec d'autres châssis biomimétiques. En particulier, ils présentent un azote sp^2 (en gras sur les molécules) comme élément important du pharmacophore avec une densité électronique équivalente et un carbone benzylique coplanaire.

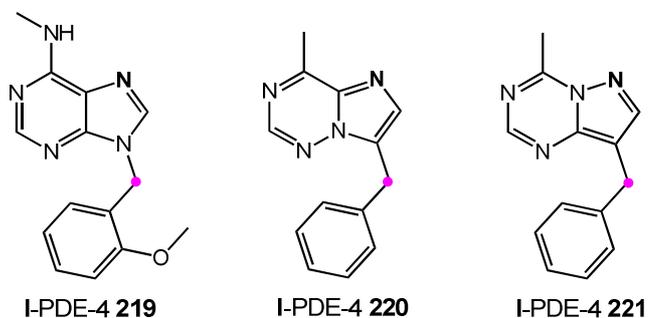


Schéma 61. Variations autour d'un même châssis purine (cas des inhibiteurs de PDE-4)

Un troisième exemple réalisé aussi dans l'équipe a été de développer le premier antagoniste compétitif des récepteurs $GABA_A$ en remplaçant le cation ammonium du zwitterion du neurotransmetteur endogène par un cation hétérocyclique convenablement décoré (schéma

¹⁴⁷a) Raboisson, P.; Lugnier, C.; Müller, C.; Reimund, J.M.; Schultz, D.; Pinna, G.; Le Bec, A.; Basaran, H.; Desaubry, L.; Gaudiot, F.; Seloum, M.; Bourguignon, J.J. *Eur. J. med. Chem.* **2003**, *38*, 199-214; b) Bourguignon, J.J.; Lugnier, C.; Schmitt, M.; Romain, M.; Macher, J.P. FR 2850653 A1, **2004**

62, composé **222**).¹⁴⁸ En effet, il a été montré que les amidines hétérocycliques sont faiblement basiques et dans la majorité des cas, non protonné au pH physiologique. Par contre, il a été observé que toute introduction d'un substituant sur l'azote endocyclique augmentait fortement sa basicité (3 à 5 unité de pK), ce qui le faisait ressembler à une guanidine (pK de l'ordre de 10). De ce fait, le dérivé pyridazinique **222** est 100% cationique, mimant le zwitterion endogène pour se lier aux récepteurs GABA A.

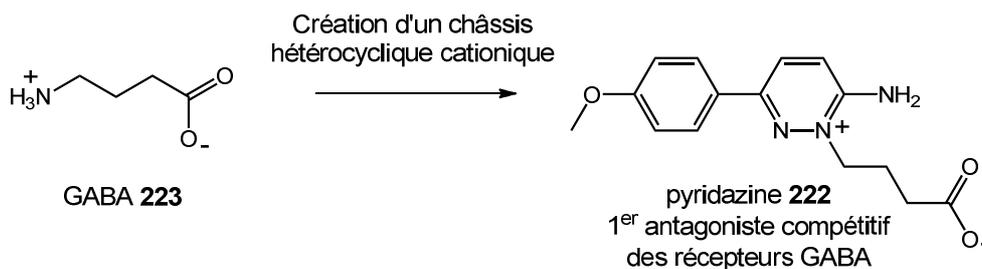


Schéma 62. Création d'un châssis moléculaire cationique

Le dernier exemple (4) est issu de la littérature et représente l'effet positif de l'adjonction d'un cycle dihydroimidazole comme mimétique d'un amide accepteur de liaison H (schéma 63, composé **224**). L'isomère R présente le même profil pharmacologique sur le récepteur de l'adénosine que la xanthine **225** de référence, ainsi qu'une solubilité dans l'eau remarquablement améliorée (facteur 10 000).

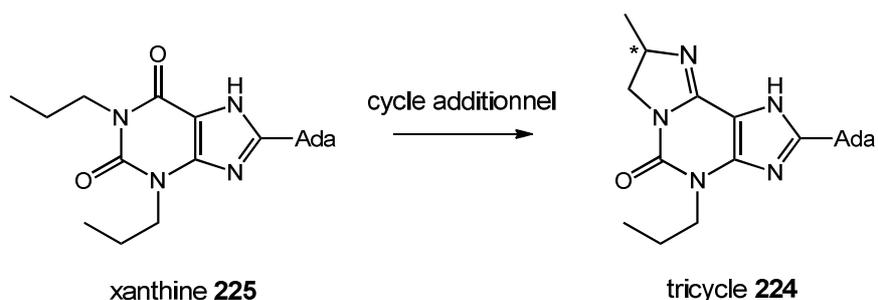


Schéma 63. Intérêt de la présence d'un cycle additionnel dihydroimidazole pour l'activité et la solubilité

En conclusion de cette présentation du rôle et de l'intérêt des châssis moléculaires dans le drug design en général, nous pouvons dire que le châssis moléculaire peut être une source

¹⁴⁸Wermuth, C. G.; Bourguignon, J.J.; Schlewer, G.; Gies, J.P.; Schoenfelder, A.; Melikian, A.; Bouchet, M.J.; Chantreux, D.; Molimard, J.C.; Heaulme, M.; Chambon, J.P.; Bizière, K. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 239-249

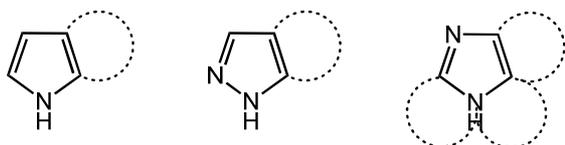
d'innovation et qu'il peut conduire à des outils pharmacologiques nouveaux ou à de nouvelles séries chimiques plus facilement brevetables.

Un cycle aromatique présent dans une structure donnée peut ainsi être remplacé conceptuellement par un hétérocycle ou être fusionné avec un hétérocycle, tel que montré dans les schémas 60-63. On peut également envisager l'adjonction d'un troisième cycle fusionné (figure 36, clozapine). Cependant, il est important de noter que dans cette combinaison de cycles fusionnés, il est souhaitable d'introduire un cycle à 7 maillons qui va induire une non-coplanarité de la molécule (châssis et décorations) afin de limiter les problèmes d'insolubilité dans l'eau ou d'éviter les risques de toxicité par intercalation dans l'ADN.

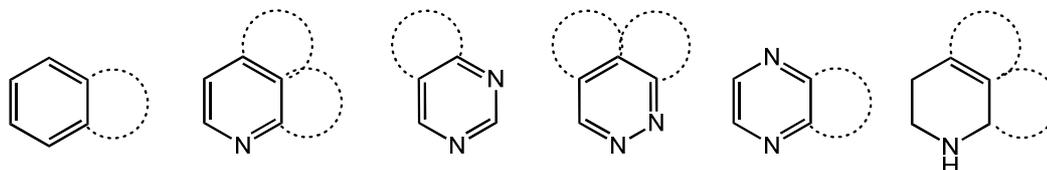
3.2. Modes de construction des systèmes bi- et tricycliques par fusion des monocycles

La construction des bicycles et des tricycles peut être envisagée de manière systématique en effectuant les fusions de cycle sur chacune des faces possibles de chaque cycle, et en assemblant de manière combinatoire les cycles à 5, 6 ou 7 maillons sélectionnés pour cette étude. Une illustration non exhaustive de ces assemblages est représentée ci-dessous avec les différentes possibilités de fusion en pointillé (figure 38).

Cycles à 5 :



Cycles à 6 :



Cycles à 7 :

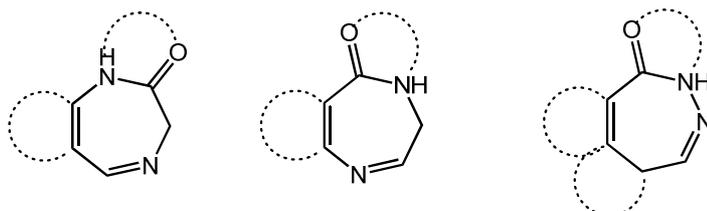
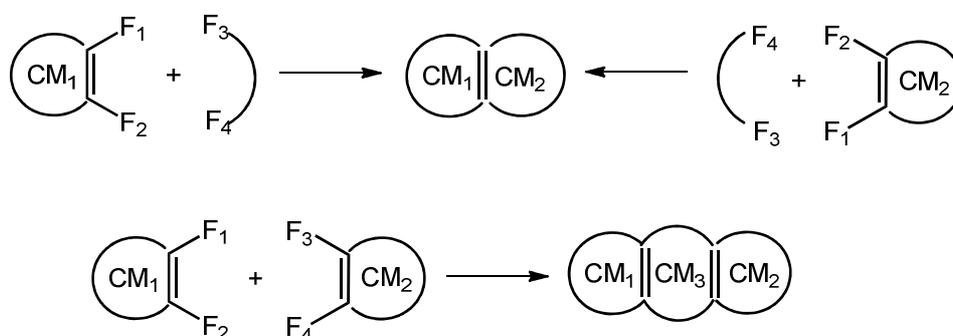


Figure 38. Modes de fusion des cycles envisagés

D'un point de vue formel, la construction d'un bicyclic ou d'un tricyclic peut résulter d'un cycle additionnel à partir d'un monocycle ou respectivement, d'un bicyclic ou de deux monocycles fonctionnalisés de manière pertinente et complémentaire pour former le cycle additionnel souhaité (figure 39).



CM = châssis moléculaire

Figure 39. Création d'un cycle additionnel par combinaison des fonctions F_i

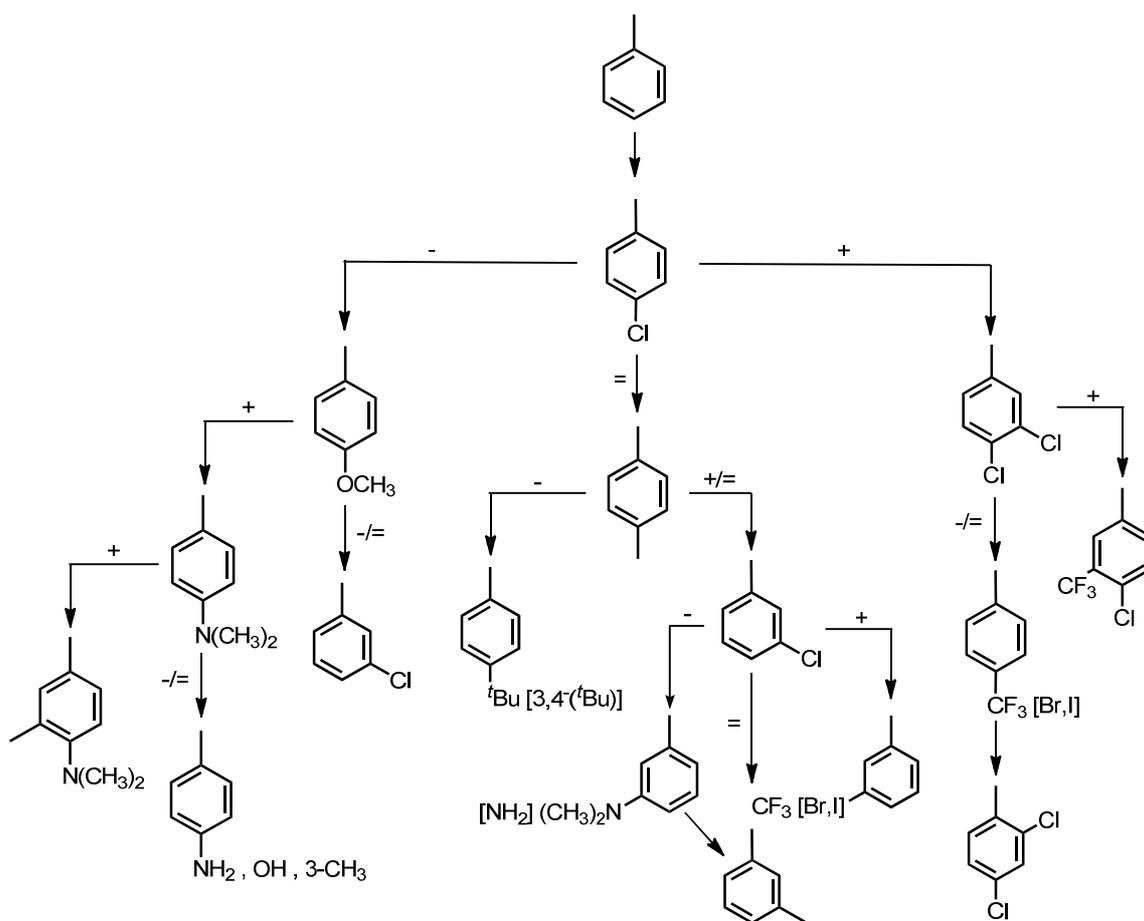
4. Importance des décorations dans le drug design

Les phases d'optimisation structurale reposent essentiellement sur l'optimisation des décorations (nature et positionnement). En effet, l'introduction de nouveaux substituants ou fragments dans un environnement possible du châssis peut permettre l'établissement d'interactions additionnelles et être bénéfique pour l'affinité d'une molécule. Mais le choix de la nature des substituants/fragments peut aussi avoir pour but une amélioration des propriétés physico-chimiques de la molécule (rapport lipophilie/hydrophilie, solubilité dans l'eau, etc...). Dans le but d'évaluer la notion de diversité structurale et de l'appliquer à la construction de notre chimiothèque virtuelle, nous avons repris brièvement les fonctions chimiques les plus exemplifiées avec quelques commentaires que nous jugeons pertinents.

4.1. Substitution aromatique

L'introduction d'un groupement aromatique sur un châssis moléculaire est particulièrement pertinente lorsque la molécule ne possède pas déjà un ou deux systèmes aromatiques. En effet, dans ce cas, la molécule peut présenter une trop grande lipophilie et une masse molaire importante (> 500 g/mol), ce qui pourrait être préjudiciable selon les règles de

Lipinski. Du point de vue de l'encombrement stérique, un phényle peut faire diminuer fortement l'affinité. A l'inverse, lorsque celui-ci établit une interaction de Van-der-Waals avec la protéine-cible, il devient un élément du pharmacophore, mais aussi un châssis moléculaire secondaire susceptible de porter des décorations pertinentes. Topliss a développé dans les années 70 un arbre de décision guidant le pharmacochimiste dans le choix des substitutions aromatiques (-Cl, -OMe, -CF₃, -N(Me)₂), principalement en position *para*, *mé*ta ou *ortho* du cycle aromatique (figure 40). Il s'agit d'un arbre de décision empirique mais qui peut rapidement apporter une contribution significative à l'affinité (augmentation de la zone lipophile par l'ajout d'un ou deux chlores, liaison H additionnelle par un groupement méthoxy) ou à la stabilité métabolique (fluor en position *para* pour inhiber l'oxydation métabolique par les cytochromes P450). Il est à noter que le groupement phényle peut aussi agir électroniquement avec son environnement, d'où l'effet bénéfique des groupements électrodonneurs (-OMe) ou électroattracteurs (-CN, -CF₃).



+ : est plus actif
 - : est moins actif
 = : est équivalent en terme d'activité

Figure 40. Arbre décisionnel de Topliss

Il est possible que dans certains cas le groupement phényle additionnel (figure 41, composé **226**) soit mal positionné et qu'un homologue supérieur (composé **227**) soit plus avantageux. Grâce aux méthodologies faisant appel aux réactions de couplage catalysées par le palladium ou le cuivre, les modulations autour du cycle benzénique ou tout autre système hétéroaromatique peuvent être menées de manière convergente grâce à la réaction de Suzuki-Miyaura ou le couplage de Sonogashira. En effet, les dérivés chlorés, bromés ou iodés des châssis moléculaires sont assez faciles d'accès et constituent des intermédiaires de choix pour ces réactions métallo-catalysées. Une autre possibilité consiste à remplacer le groupement phényle par un cycle saturé tel que le cyclopentyle (composé **228**), afin de déterminer la nécessité des électrons π du système aromatique. Egalement, le remplacement du phényle par le plus petit groupement possible, un méthyle (composé **229**) permet d'évaluer l'importance de la présence du groupement phényle. Finalement, la présence d'un ou plusieurs hétéroatomes dans le cycle peut conduire à l'établissement d'une interaction additionnelle (composé **230**).

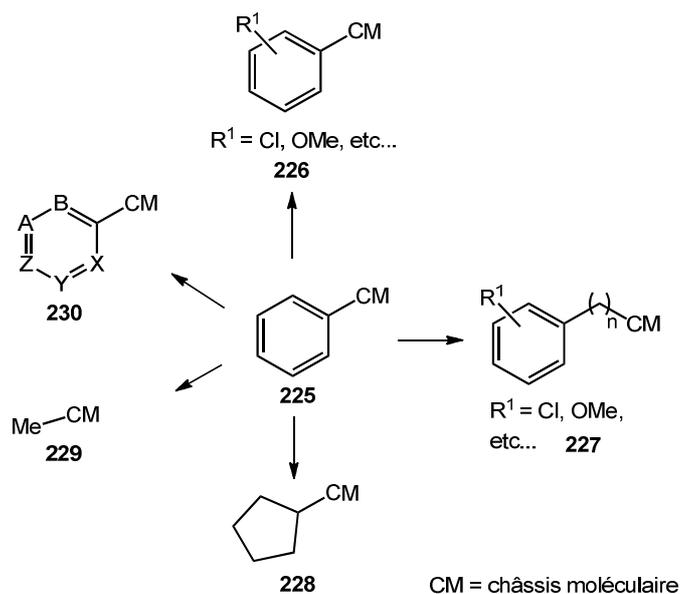


Figure 41. Evaluation de l'importance d'un groupement phényle : alternatives possibles

4.2. Introduction d'amines

D'un point de vue combinatoire, l'assemblage précédent permettant l'introduction d'un groupement aromatique sur un châssis moléculaire (CM) par une réaction métallo-catalysée résulte de la formation d'une nouvelle liaison C-C entre le CM et le système aromatique (ou équivalent). Ce paragraphe met en avant la réaction de Buchwald-Hartwig ou d'Ullmann qui

met en jeu les mêmes intermédiaires halogénés du CM avec des amines, amides, amidines, guanidines linéaires ou cycliques avec un assemblage à travers une nouvelle liaison C-N (figure 42). Il est à noter que contrairement aux systèmes précédents, le connecteur (atome d'azote plus ou moins basique ou acide au sens de Brønsted) peut soit participer intrinsèquement à une interaction additionnelle, soit perturber la délocalisation électronique du CM.

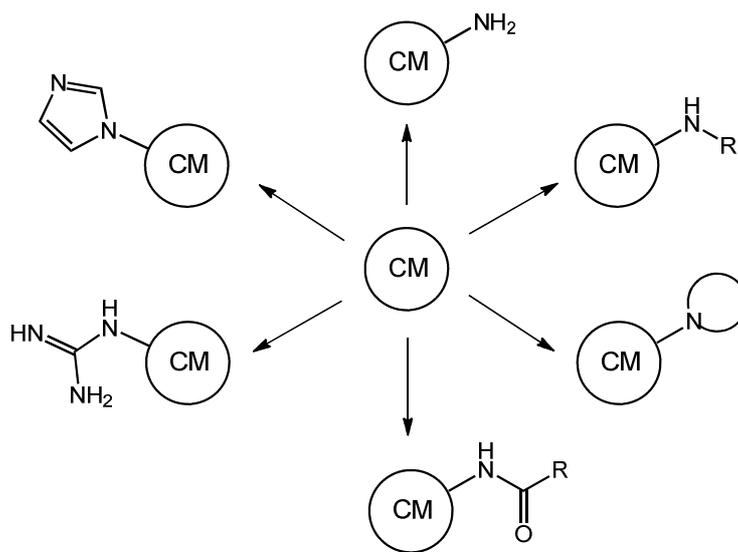


Figure 42. Possibilités de formation de liaison C-N

En conclusion, cette première partie du chapitre 3 avait pour but de décrire brièvement la stratégie générale que nous employons pour construire une chimiothèque virtuelle. Cette dernière s'appuie avant tout sur un savoir-faire en méthodologie de synthèse. En effet, les possibles hits virtuels identifiés ont pour but d'être validés expérimentalement et donc doivent être assez rapidement accessibles, d'où une réflexion au préalable sur leur faisabilité. Les réactions de couplage catalysées par du palladium ou de cuivre ont révolutionné ces dernières années les stratégies dans le drug design. On a ainsi pu voir apparaître dans la littérature, une large variété de dérivés arylés. Actuellement les travaux de l'équipe visent à l'utilisation de ces réactions métallo-catalysées pour l'introduction de petits groupes alkyles linéaires, ramifiés ou cycliques (*n*-pentyle, *i*-Bu).

De plus, la construction de chimiothèques pertinentes vise soit une chimiothèque focalisée qui répond à un modèle de pharmacophore, soit une chimiothèque généraliste qui présente la plus large diversité structurale. Ceci nous a poussé à échantillonner les diverses

interactions mises en jeu à l'aide de groupements fonctionnels spécifiques, si possibles originaux et en appliquant les grands principes de la pharmacochimie (homologie, isostérie, etc...). Enfin, la construction systématique de tels systèmes nous a permis d'en avoir une description claire en termes d'assemblage entre un châssis moléculaire (système aromatique, hétéroaromatique) et une décoration à travers une connexion spécifique à savoir la création d'une liaison C-C, C-N, C-O, etc...

II. Projet personnel : construction des chimiothèques virtuelles dérivées de pyridazines

Ainsi qu'énoncé dans les deux chapitres précédents, mes travaux de thèse ont visé l'étude du cycle pyridazine sur le plan chimique et pharmacochimique. De par le fait que cet hétérocycle présente un intérêt commun avec nos partenaires Prestwick Chemical et Inte:Ligand, nous avons décidé de concevoir et construire des chimiothèques virtuelles dérivées de pyridazines. Ces chimiothèques mettent en avant le caractère innovant des molécules présentées tout en gardant comme objectif premier leur faisabilité chimique.

Nous avons ainsi sélectionné deux chimiothèques différentes qui résultent soit :

- 1- d'une originalité structurale apportée par la position d'une décoration (chimiothèque des 4-aminopyridazines)
- 2- d'une originalité apportée par le châssis moléculaire (chimiothèque des dérivés tricycliques de pyridazine).

1. Chimiothèque des 4-aminopyridazines

Les 3-aminopyridazines ont conduit à des agents pharmacologiques intéressants (cf. chapitre 2) tels que la minaprine.¹⁴⁹ Cet exemple associe dans sa structure un châssis moléculaire pyridazinique portant trois décorations : un groupement phényle en position 6, un méthyle dont l'effet pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique n'a jamais été clairement compris, et un cation distant du cycle pyridazinique par une connexion C-N secondaire

¹⁴⁹a) Bizière, K.; Worms, P.; Kan, J. P.; Mandel, P.; Garattini, S.; Roncucci, R. *Drugs Exp. Clin. Res.* **1985**, *11*, 831-840; b) Wermuth, C. G.; Schlewer, G.; Bourguignon, J.J.; Maghioros, G.; Bouchet, M.-J.; Moire, C.; Kan, J.-P.; Worms, P.; Bizière, K. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 528-537.

(figure 43). La position 3 du fragment 2-morpholinoéthylamine confère à l'azote N_2 une plus grande basicité, rendant cet atome potentiellement accepteur de liaison H. De plus, le groupement -NH de ce même fragment peut être impliqué dans une interaction de type donneur de liaison H, ce qui fait typiquement de la fonction 3-aminopyridazine un mimétique d'amide.

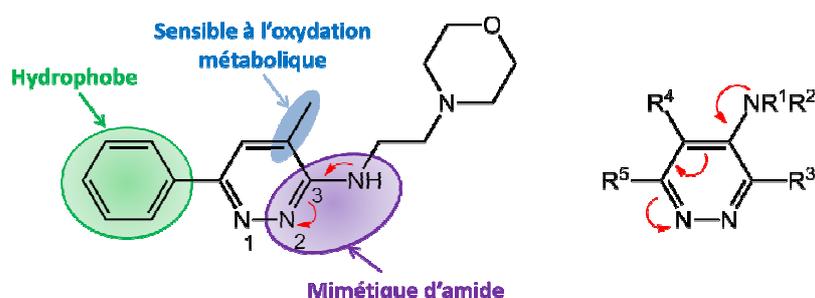


Figure 43. Différences structurales entre 3-amino (exemple de la minaprine) et 4-aminopyridazines

Il n'en est pas de même avec les 4-aminopyridazines. En effet, la présence d'une chaîne aminée dans cette position a un effet différent sur la répartition des électrons dans le cycle, venant enrichir principalement l'azote N_1 .

De ce fait, c'est la position de la décoration (4-amino) qui contribue à l'originalité de la chimiothèque. Cette originalité peut être également accrue par la présence de substituants additionnels en positions 3, 5 et/ou 6 de la pyridazine. Nous avons déjà décrit au chapitre 2 les voies de synthèse pour la préparation des 4-aminopyridazines diversement substituées en position 3 ou 6 (un point de substitution supplémentaire) et 3,5, 3,6 ou 5,6 (deux points de substitution supplémentaires).

Outre la présence de substituants additionnels, le choix de la nature des décorations peut aussi contribuer à l'originalité de cette chimiothèque. A titre d'exemple, nous pouvons citer la guanidine, les petits cycles azotés tels que le pyrazole ou l'imidazole mais également les fragments chiraux (α -aminoacides, amides et autres amines chirales).

Cependant, bien que cette chimiothèque virtuelle présente un vif intérêt pour notre laboratoire, nous avons fait le choix d'initier le développement de tricycles pyridaziniques. En effet, le temps nous a manqué pour la réalisation du criblage *in silico* des composés, leur synthèse et leur étude *in vitro*.

2. Chimiothèque des dérivés tricycliques de pyridazines

Dans un premier temps, il est nécessaire de présenter les éléments/briques que nous avons choisis pour la construction de nos systèmes tricycliques.

Pour des raisons d'homogénéité de la chimiothèque, notre choix s'est porté sur des cycles azotés, à savoir :

1- des cycles à 5 maillons : pyrrole, pyrazole et imidazole

2- des cycles à 6 maillons : benzène, pyridine, pyrimidine, pyridazine, pyrazine et tétrahydropyridine

3- des cycles à 7 maillons : azépine, 1,4- et 2,3-diazépines.

Chaque châssis porte deux groupements fonctionnels qui peuvent être appariés d'un point de vue chimique pour former deux connexions bien spécifiques. Les groupements fonctionnels GF les plus répandus sont $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, R pour la construction de nouveaux cycles ou les halogènes, alcynes, amines, esters...etc (réactions métallo-catalysées) pour la formation de liaisons C-C ou C-N (schéma 65).

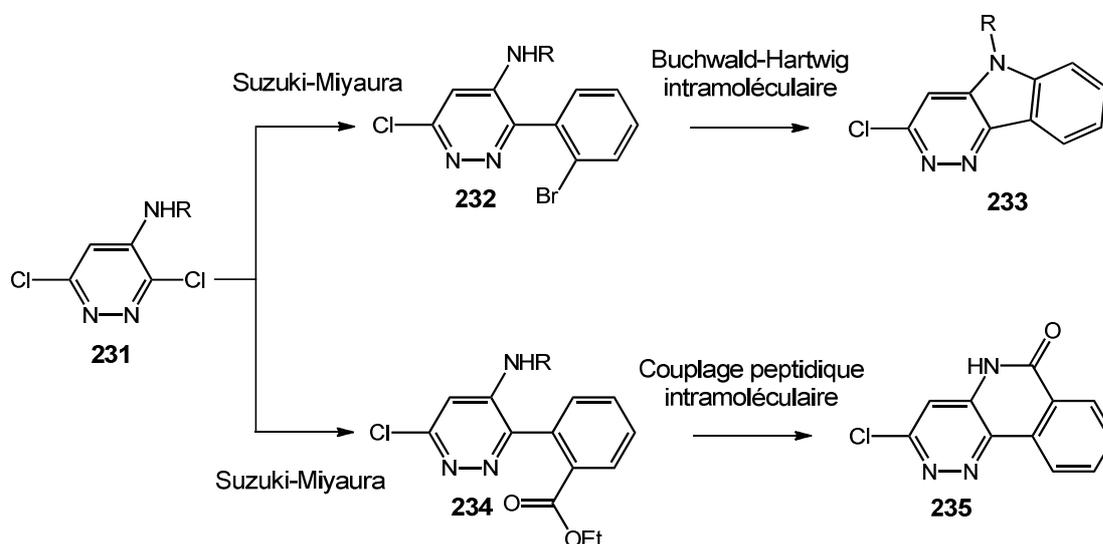


Schéma 65. Propositions de synthèse de tricycles de pyridazines

Il est à noter que la formation d'un amide cyclique dans la construction d'un nouveau châssis est particulièrement intéressante car cette fonction permet d'accéder à une grande diversité chimique, comme l'illustre le schéma 66.

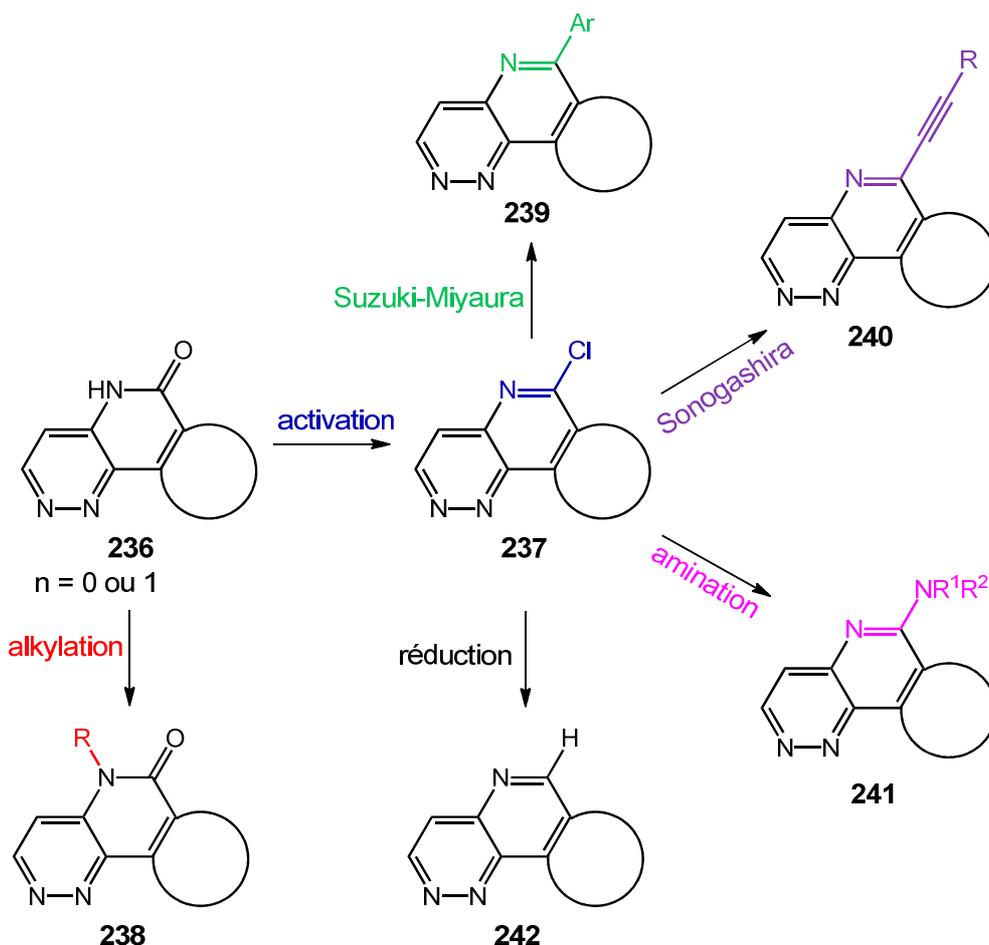


Schéma 66. Accès à une grande diversité chimique par un intermédiaire amide cyclique

Nous avons imposé deux contraintes pour la construction de tricycles :

- 1- tous les châssis contiennent le cycle pyridazine
- 2- tous les systèmes tricycliques contiennent un cycle à 7 maillons. En effet, ce dernier présente le double avantage 1) d'offrir plus de chance d'aboutir à un châssis original (brevetabilité) de même que 2) il impose une déformation géométrique permettant d'obtenir des châssis moléculaires contenant des cycles non coplanaires. Cette dernière caractéristique diminue notamment le risque d'intercalation dans l'ADN, et a priori une plus grande solubilité.

Afin d'initier ce travail et de l'illustrer avec un nombre restreint d'exemples, nous n'avons choisi que 6 châssis tricycliques dérivant des 4-aminopyridazines fonctionnalisées avec un cycle à 7 de type diazépine ou diazépnone. Le cycle à 7 maillons est ainsi fusionné avec la pyridazine et soit un cycle benzénique (figure 44, composés **243**, **244** et **245**) soit un cycle pipéridine (composés **246**, **247** et **248**). Les décorations retenues représentent la diversité

des interactions mises en jeu avec des cations (composés **243** et **247**), des donneurs de liaison H (composés **244**, **247** et **248**) et des groupements lipophiles (composés **245**, **246**, **247** et **248**).

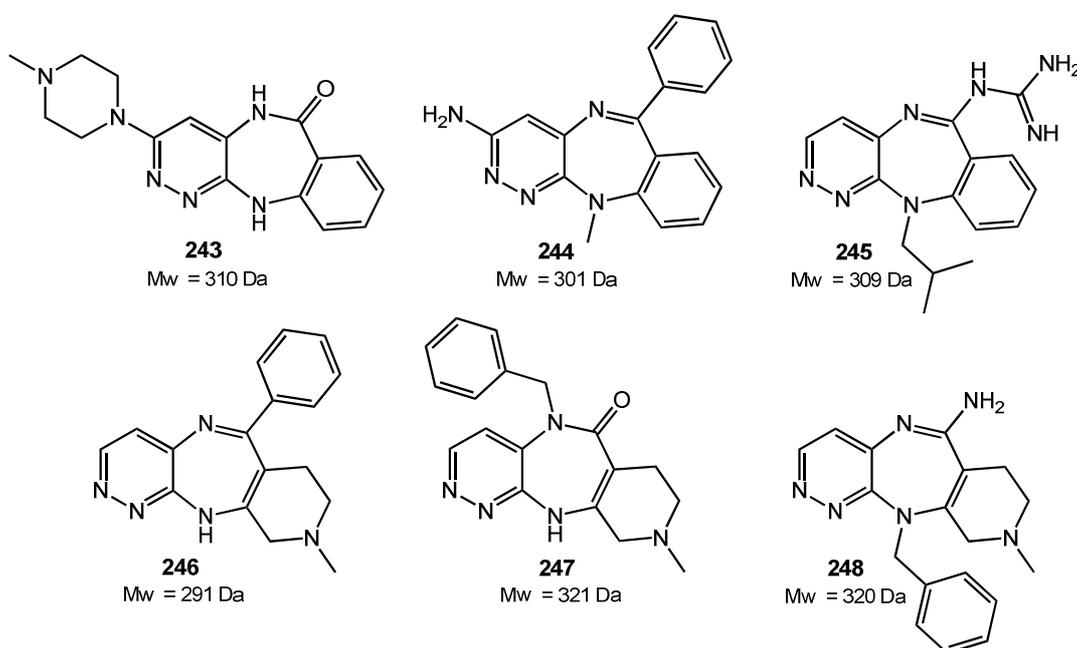


Figure 44. Molécules sélectionnées pour le criblage *in silico*

Ces 6 molécules pour lesquelles nous avons la faisabilité chimique, ont été criblées *in silico* sur 300 protéines cibles différentes disponibles dans la base de données d'Inte:Ligand. Les résultats du criblage sont donnés dans l'annexe 1 de la thèse. Nous avons éliminé les cibles ne présentant pas d'intérêt pharmacodynamique (hERG, CYPs et HSA) pour nous focaliser sur les cibles du système nerveux central. Du point de vue du résultat du score, nous avons retenu les hits présentant un score égal ou supérieur à 0.5. Les meilleurs scores sont présentés dans le tableau 26 suivant.

Cible	Score					
	243	244	245	246	247	248
ADORA ₁	0.78	-	-	-	-	-
5-HT _{2C}	0.73	-	0.67	0.46	0.61	0.50
5-HT _{2A}	-	-	-	0.56	-	0.75
Chk1	-	0.61	-	-	-	-
CDK5	-	-	-	0.62	-	-
CDK2	0.76	-	-	-	0.61	-
IR1	-	-	-	0.63	-	-
SERT	-	-	-	-	-	0.625

Tableau 26. Sélection des hits virtuels

On remarque que les cinq hits sur six qui possèdent un cation interagissent avec les sous-classes 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}. Trois composés (**243**, **246** et **247**) agissent sur les CDKs (CDK2 et CDK5) et deux composés (**243** et **245**) se lient également au récepteur de l'adénosine 1 (ADORA1). Ces cibles, faciles à valider (disponibles chez nos collaborateurs ManRos et CEREP), ne présentent cependant pas un intérêt particulier à nos yeux.

Il aurait peut-être été plus pertinent de choisir au préalable un nombre de protéines cibles plus restreint (5 à 10), mais qui ont un intérêt pour les partenaires et permettant de cribler une chimiothèque virtuelle plus étendue (contenant quelques centaines de molécules) avec une plus grande diversité structurale.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La pyridazine constitue encore aujourd'hui un hétérocycle qui présente un grand intérêt, tant sur le plan chimique que pharmacochimique. Mon projet de recherche s'est articulé autour de trois grands axes :

1- Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la conception d'inhibiteurs ATP-compétitifs de la protéine kinase DYRK1A.

2- En parallèle de ce travail de pharmacochimie, la seconde partie de mon travail de thèse a consisté en la mise au point de nouvelles méthodologies de synthèse pour accéder à diverses 3- et 4-aminopyridazines mono- et polysubstituées.

3- Enfin, il s'agissait dans un dernier temps de construire deux chimiothèques virtuelles de pyridazines, une focalisée sur les décorations du cycle et la seconde basée sur un châssis moléculaire tricyclique contenant systématiquement le cycle pyridazine.

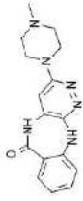
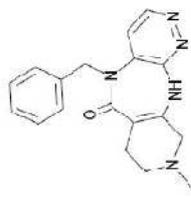
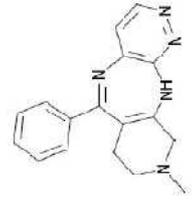
Dans la première partie, nous avons synthétisé une soixantaine de ligands ATP-compétitifs de la protéine kinase DYRK1A. Ces ligands ont été testés *in vitro* dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Dr. Laurent Meijer à ManRos. Certains de ces composés ont montré une très bonne affinité pour DYRK1A (IC_{50} de l'ordre du nanomolaire). De plus, une sélectivité intéressante de nos composés a été observée vis-à-vis des protéines kinases CDK5, CK1 et GSK3, ce qui n'est pas le cas de la plupart des inhibiteurs déjà décrits. En revanche, la non-sélectivité pour CLK1 de l'ensemble des composés actifs sur DYRK1A nous a amené à considérer l'hypothèse que nos composés constitueraient de bons inhibiteurs à dualité d'action pour le traitement des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. Il pourrait être intéressant par la suite de poursuivre l'optimisation structurale afin de déterminer si possible quels types de fragments pourraient induire une sélectivité pour l'une ou l'autre des protéines kinases d'intérêt. Développer des composés dérivés de pyrimidine pourrait améliorer la solubilité de nos molécules. Enfin, l'exploration de la position 3 du cycle imidazole nous semble importante pour la suite de ce travail, à savoir la recherche d'interactions additionnelles et/ou la sélectivité vis-à-vis des autres protéines kinases du groupe des CMGC, en particulier CLK1.

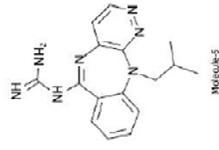
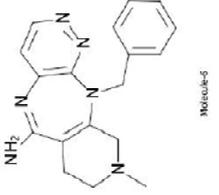
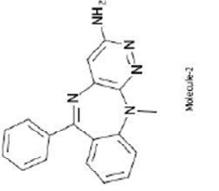
En parallèle, une étude des propriétés physico-chimiques des châssis imidazo[1,2-*x*]azines a été réalisée. En particulier, le pKa des différents composés a été calculé à l'aide du logiciel MarvinSketch. Cependant, il serait bon d'effectuer les mesures expérimentales, notamment pour le dérivé de dihydroimidazo[1,2-*b*]pyridazine qui s'est avéré totalement inactif *in vitro*.

Dans la seconde partie, nous avons voulu développer des dérivés de 3-aminopyridazines par le biais de la création d'une liaison C-N via des réactions catalysées par du palladium (Buchwald-Hartwig) ou du cuivre (Ullmann). Dans les deux cas, ces approches se sont avérées efficaces pour l'introduction d'une amine aliphatique ou une amine chirale. Cependant, l'emploi du cuivre et d'un ligand approprié a montré de meilleures sélectivités lorsque la réaction est conduite en présence d'un dérivé d' α -aminoalcool. L'introduction de ces derniers permettrait d'accéder à des intermédiaires de choix pour la construction de diverses dihydroimidazo[1,2-*b*]pyridazines substituées en position 2 du dihydroimidazole. Une perspective intéressante de ce travail consisterait à étendre la réaction d'Ullmann aux 2-*R*-aminoalcools afin d'accéder aux composés de dihydroimidazo[1,2-*b*]pyridazine 3-substitués.

Enfin, dans le chapitre 3 nous avons décrit les bases et concepts que nous avons pris en compte pour l'élaboration de deux chimiothèques virtuelles focalisées et dérivées de pyridazines. La première chimiothèque constituée du monocycle autour duquel nous avons fait varier la position et la nature des substitutants n'a pas pu être menée jusqu'au criblage *in silico*. La seconde chimiothèque est composée de systèmes tricycliques qui incluent la pyridazine dans leurs structures. Nous avons choisi comme exemples 6 composés de cette chimiothèque pour un criblage *in silico* effectué par la société Inte:Ligand sur un ensemble de 300 cibles biologiques dont la structure 3D est connue. Nous essayerons prochainement de valider ces travaux par l'étude *in vitro* des hits virtuels les plus intéressants, après leur synthèse chimique.

ANNEXE 1

Name	FitValue	Drug_Classification	Pharmacological_Target	Class	Subclass	Family
 Nicotin-1	0.778 0.756 0.932 0.649 0.498 0.018 0.055 0.000 0.347 0.732 0.319 0.042 0.532 0.323	cardiovascular oncologic metabolism metabolism metabolism no info oncologic cardiovascular cardiovascular neurologic neurologic antimicrobial immunologic thrombotic diseases cardiovascular	ADORA1 CDK5 CYP 1A2 CYP 2C19 CYP 2D6 EGFR Hck HERG CAV1 5-HT2C SERT chitinase (S.marcescens) HSA thrombin	Receptors Enzymes Enzymes Enzymes Enzymes Enzymes Transport proteins Transport proteins Receptors Transport proteins Enzymes Transport proteins Enzymes	G-protein coupled receptors EC7 - (transferases) EC1 - (oxydo-reductases) EC1 - (oxydo-reductases) EC1 - (oxydo-reductases) EC2 - (transferases) EC2 - (transferases) Membrane transporters Membrane transporters G-protein coupled receptors Membrane transporters EC3 - (hydrolases) EC3 - (hydrolases)	Family 1/A (rhodopsin like) kinases (serine-threonine) monooxygenases monooxygenases monooxygenases kinases (tyrosine) kinases (tyrosine) ion channels ion channels Family 1/A (rhodopsin-like) co-transporters glycosidases serum proteins proteases (serine)
 Nicotin-3	0.384 0.811 0.609 0.000 0.000 0.179 0.672 0.763	cardiovascular metabolism metabolism metabolism cardiovascular neurologic neurologic immunologic	AJORA1 CYP 1A2 CYP 2C19 CYP 2D6 hERG 5-HT2A 5-HT2C HSA	Receptors Enzymes Enzymes Enzymes Transport proteins Receptors Receptors Transport proteins	G-protein coupled receptors EC1 - (oxydo-reductases) EC1 - (oxydo-reductases) EC1 - (oxydo-reductases) Membrane transporters G-protein coupled receptors G-protein coupled receptors extracellular proteins	Family 1/A (rhodopsin-like) monooxygenases monooxygenases monooxygenases ion channels ion channels Family 1/A (rhodopsin-like) co-transporters Family 1/A (rhodopsin-like) serum proteins
 Nicotin-4	0.110 0.618 0.690 0.599 0.623 0.341 0.000 0.466 0.627 0.358 0.600 0.298 0.595 0.461 0.150	cardiovascular oncologic metabolism metabolism metabolism metabolism cardiovascular antimicrobial cardiovascular cardiovascular no info neurologic neurologic immunologic	ADRB CDK5 CYP 1A2 CYP 2C19 CYP 2D6 HERG RT (HIV-1) IR1 PDE 4B Pim-1 Chk1 5-HT2A 5-HT2C HSA	Receptors Enzymes Enzymes Enzymes Enzymes Transport proteins Enzymes Receptors Enzymes Enzymes Enzymes Receptors Receptors Transport proteins	G-protein coupled receptors EC2 - (transferases) EC1 - (oxydo-reductases) EC1 - (oxydo-reductases) EC1 - (oxydo-reductases) EC1 - (oxydo-reductases) Membrane transporters EC2 - (transferases) G-protein coupled receptors EC3 - (hydrolases) EC2 - (transferases) EC2 - (transferases) G-protein coupled receptors G-protein coupled receptors extracellular proteins	Family 1/A (rhodopsin-like) kinases (serine-threonine) monooxygenases monooxygenases monooxygenases ion channels ion channels reverse transcriptases Family 1/A (rhodopsin-like) phosphodiesterases kinases (serine-threonine) kinases (serine-threonine) Family 1/A (rhodopsin-like) Family 1/A (rhodopsin-like) serum proteins

Name	FitValue	Drug_Classification	Pharmacological_Target	Class	Subclass	Family
 Molecule-5	0.784 0.000 0.027 0.003 0.167 0.610 0.678 0.706 0.790 0.833 0.648 0.000 0.641 0.457 0.397 0.034 0.289 0.328 0.607 0.625 0.001	endocrine antifibrotic cardiovascular antifibrotic antifibrotic oncolytic metabolism metabolism metabolism metabolism ADMET cardiovascular antifibrotic cardiovascular immunologic oncolytic antifibrotic metabolicanti-target neurologic immunologic	17beta-HSD 5 AIsRac (bacterial) ADRA2A Uox (Bacillus sp.) CYP CAM (bacterial) CDK2 CYP 1A2 CYP 2C19 CYP 2C9 CYP 2D6 CYP 3A4 hERG RT (HIV-1) CAV1.2 6B5 Fab fragment PDK1 PBP (bacterial) PXR 5-HT2C SERT HSA	Enzymes Enzymes Receptors Enzymes Enzymes Enzymes Enzymes Enzymes Enzymes Enzymes Enzymes Enzymes Transport proteins Enzymes Transport proteins Toxins and defence proteins Enzymes Enzymes Receptors Receptors Transport proteins Transport proteins	EC1.- (oxydo-reductases) EC5.- (isomerases) G-protein coupled receptors EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC2.- (transferases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC2.- (transferases) EC2.- (transferases) EC2.- (transferases) EC3.- (hydrolases) EC3.- (hydrolases) Transduction factor receptors G-protein coupled receptors Membrane transporters Membrane transporters Antibody EC2.- (transferases) EC3.- (hydrolases) EC3.- (hydrolases) Transduction factor receptors G-protein coupled receptors Membrane transporters extracellular proteins	steroid dehydrogenases racemases Family 11A (rhodopsin-like) urate oxidases monooxygenases kinases (serine-threonine) monooxygenases monooxygenases monooxygenases monooxygenases monooxygenases ion channels reverse transcriptases ion channels immunoglobulin G kinases (serine-threonine) proteases (serine) nuclear hormone receptors Family 11A (rhodopsin-like) co-transporters serum proteins
 Molecule-6	0.372 0.459 0.807 0.695 0.679 0.444 0.000 0.000 0.429 0.171 0.833 0.290 0.748 0.502	cardiovascular oncolytic metabolism metabolism metabolism metabolism ADMET cardiovascular immunologic no info cardiovascular neurologic neurologic	ADRB CDK2 CYP 1A2 CYP 2C19 CYP 2C9 CYP 2D6 CYP 3A4 hERG RT (HIV-1) 6B5 Fab fragment PDE 4B Pim-1 5-HT2A 5-HT2C	Receptors Enzymes Enzymes Enzymes Enzymes Enzymes Enzymes Enzymes Transport proteins Enzymes Toxins and defence proteins Enzymes Enzymes Receptors Receptors	G-protein coupled receptors EC2.- (transferases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC2.- (transferases) EC2.- (transferases) EC2.- (transferases) EC3.- (hydrolases) EC3.- (hydrolases) EC2.- (transferases) G-protein coupled receptors G-protein coupled receptors	Family 11A (rhodopsin-like) kinases (serine-threonine) monooxygenases monooxygenases monooxygenases monooxygenases monooxygenases ion channels reverse transcriptases immunoglobulin G phosphodiesterases kinases (serine-threonine) Family 11A (rhodopsin-like) Family 11A (rhodopsin-like)
 Molecule-7	0.506 0.678 0.555 0.194 0.000 0.302 0.189 0.064 0.613 0.624	metabolism metabolism metabolism metabolism cardiovascular antifibrotic cardiovascular metabolicanti-target no info oncolytic	CYP 1A2 CYP 2C19 CYP 2C9 CYP 2D6 hERG RT (HIV-1) PDE 4B PXR Chk1 Chk1	Enzymes Enzymes Enzymes Enzymes Transport proteins Enzymes Enzymes Receptors Enzymes Enzymes	EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) EC1.- (oxydo-reductases) Membrane transporters EC2.- (transferases) EC3.- (hydrolases) Transduction factor receptors EC2.- (transferases) EC2.- (transferases)	monooxygenases monooxygenases monooxygenases monooxygenases ion channels reverse transcriptases phosphodiesterases nuclear hormone receptors kinases (serine-threonine) kinases (serine-threonine)

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications Générales

Solvants et réactifs

Les réactifs et catalyseurs utilisés pour les synthèses ont été commandés chez Sigma-Aldrich, TCI, Alpha-Aesar, Fischer Scientific, ou Combi Bocks et ont été employés sans purification préalable. Les solvants anhydres ont été commandés chez Sigma-Aldrich et ont été utilisés tels quels.

Réactions de couplage métallo-catalysées

L'ensemble des réactions catalysées par du cuivre ou du palladium a été effectué sous atmosphère inerte, après dégazage préalable des réactifs et solvants de la réaction.

Réactions aux micro-ondes (MW)

Les réactions sous irradiations micro-ondes ont été effectuées à l'aide d'un appareil *Biotage Initiator EXP*.

Chromatographies

Le suivi d'une réaction s'est fait par chromatographies sur couche mince (plaque de gel de silice MERCK 60 F254 sur feuille d'aluminium) qui ont été révélées par :

- fluorescence dans l'ultraviolet (254 ou 365 nm)
- réaction avec la ninhydrine suivi d'un chauffage
- oxydation au KMnO_4 suivi d'un chauffage
- réaction avec une solution de molybdate de cérium suivi d'un chauffage

Les chromatographies liquides à haute pression (HPLC) analytiques ont été obtenues à l'aide d'un appareil *Dionex UltiMate 300*, selon un gradient 1 à 100% de MeOH dans l' H_2O +0.05% TFA. Les temps de rétention sont donnés en minutes.

Les chromatographies liquides à haute pression (HPLC) semi-préparatives ont été réalisées à l'aide d'un appareil *Gilson* – colonne *Waters Symmetry Shield RP18* 7 μm 19x300 mm, selon un gradient de 5 à 100% MeCN +0.1% TFA dans l' H_2O +0.1% TFA.

Les chromatographies sur colonnes de silice ont été réalisées soit :

- sur un appareil de Flash Chromatographie ARMEN en phase normal (colonne *Interchim* 25g sur gel de silice 30 μm) ou en phase inverse (colonne *Symply Connect* sur gel de silice C18 40-60 μm).
- sous flux d'air comprimé sur gel de silice MERCK Si 60 (40-63 μm)

Point de fusion (Pf)

Les points de fusion ont été effectués sur un appareil *Büchi B-540* et sont indiqués sans correction.

Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres RMN du proton (^1H) ont été enregistrés sur des spectromètres *Bruker DXP* à 300, 400 ou 500 MHz à transformée de Fourier. Les spectres RMN du carbone (^{13}C) ont été enregistrés sur un spectromètre *Bruker DXP* à 101 MHz à transformée de Fourier.

Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en partie par million (ppm) et les constantes de couplage en hertz (Hz) par rapport au pic résiduel du chloroforme, méthanol ou DMSO deutéré.

Les abréviations suivantes sont utilisées : s (singulet), s l (singulet large), d (doublet), dd (doublet de doublets), t (triplet), td (doublet de triplets), q (quadruplet), m (multiplet).

Spectrométrie de Masse (MS)

Les spectres de masse basse résolution (LC/MS) ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre *Agilent 1200SL* en mode électrospray (gradient MeCN 1 à 100 % dans H_2O + 0.1% HCO_2H).

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été obtenus à l'aide d'un spectromètre *Agilent 6520Accurate Masse Q-TOF* équipé d'une source d'ionisation par électrospray (gradient MeCN 2 à 100 % dans H_2O + 0.05% HCO_2H).

Noms des molécules et rendements

Le nom des molécules a été généré par le programme ChemDraw Ultra13 de CambridgeSoft, en tenant compte des règles IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry).

Tous les rendements indiqués sont des rendements isolés.

Procédure générale pour la synthèse des dérivés de (5)6-halogénoimidazo[1,2-x]azine : méthode A (composés 63, 68, 86, 87, 122 et 123)

A une suspension d'hétéroaryl-NH₂ (1 éq, 1 mmol) dans l'EtOH absolu (1.1 mL), est ajouté du 2-chloroacétaldéhyde à 45% dans l'eau (2.2 éq, 2.2 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 8 h puis refroidi à t.a. Après concentration, le résidu est dissous dans 10 mL d'une solution d'HCl 1M puis extrait avec de l'AcOEt. La phase aqueuse est basifiée jusqu'à pH = 8 avec de l'ammoniaque 30% puis est extraite deux fois avec de l'AcOEt. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis est évaporée à sec. Le produit obtenu est utilisé pour la suite des réactions sans purification ultérieure.

Procédure générale pour la synthèse des dérivés de 6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine 2-substitués : méthode B (composés 64-65)

A une suspension de 3-amino-6-chloropyridazine **62** (1 éq, 1 mmol) dans l'EtOH absolu (1.1 mL), est ajoutée un dérivé d'halogéno-méthylcétone (2.2 éq, 2.2 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux 8 h puis refroidi à t.a. Après concentration, le résidu est dilué dans l'eau et extrait deux fois avec de l'AcOEt. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le brut réactionnel est filtré par chromatographie sur gel de silice (heptane 25% dans l'AcOEt).

Procédure générale pour la réaction de Suzuki-Miyaura associée avec Pd(PPh₃)₄ et Na₂CO₃ : méthode C (composés 1-7, 11, 22-24, 27, 34, 38-43, 52, 54-55, 67, 74-76).

Dans un tube micro-ondes sous argon sont introduits, un dérivé de (5)/(6)ou(3)-halogénoimidazo[1,2-x]azine (1 éq, 1 mmol), un acide arylboronique (1 à 1.4 éq, 1 à 1.4 mmol), du Na₂CO₃ (2 à 3 éq, 2 à 3 mmol) et du Pd(PPh₃)₄ (6 mol%). Après un premier dégazage, le tube est scellé et un mélange DME:H₂O (3:1, 6 mL) est ajouté. Un second dégazage est effectué, puis le mélange réactionnel est irradié aux micro-ondes 20 à 75 minutes à une température comprise entre 110 et 135 °C. Après concentration, le résidu est dilué dans l'eau, extrait deux fois avec de l'AcOEt et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne en phase normale (gel de silice) ou en phase inverse sur C18.

Procédure générale pour la réaction de Suzuki-Miyaura associée avec Pd(OAc)₂ et XPhos : méthode D (composés 8, 10, 13-14 et 83).

Dans un tube micro-ondes sous argon sont introduits, la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **IAA** (1 éq, 1 mmol), un acide arylboronique (1.3 éq, 1.3 mmol), du K₃PO₄ (1.7 éq, 1.7 mmol), du XPhos (2.4 mol%) et du Pd(OAc)₂ (2 mol%). Après un premier dégazage, le tube est scellé et un mélange *n*-BuOH:H₂O (4:1, 6.9 mL) est ajouté. Un second dégazage est effectué, puis le mélange réactionnel est porté à 100 °C 16h. Après concentration, le résidu est dilué dans l'eau, extrait deux fois avec de l'AcOEt et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne en phase normale (gel de silice) ou en phase inverse sur C18.

Procédure générale pour la réaction de Suzuki-Miyaura associée avec Pd(OAc)₂ et SPhos en présence de K₂CO₃ : méthode E (composés 124 et 134-136)

Dans un tube micro-ondes sous argon sont introduits un dérivé de 3-amino-6-halogénoazine (1 éq, 1 mmol), l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1 à 1.5 éq, 1 à 1.5 mmol), du K₂CO₃ (2 à 2.5 éq, 2 à 2.5 mmol), du SPhos (4 mol%) et du Pd(OAc)₂ (2 mol%). Après un premier dégazage, le tube est scellé et un mélange MeCN:H₂O (5:1, 3.9 mL) est ajouté. Un second dégazage est effectué, puis le mélange réactionnel est porté à 105 °C 8 à 20 h. Après concentration, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Procédure générale pour la réaction de Suzuki-Miyaura associée avec Pd(OAc)₂ et KF : méthode F (composés 94 et 130)

Dans un tube micro-ondes sous argon sont introduits **93** ou **129** (1 éq, 1 mmol), l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1 éq, 1 mmol), du KF (2 éq, 2 mmol) et du Pd(OAc)₂ (5 mol%). Après un premier dégazage, le tube est scellé et du MeOH (5 mL) est ajouté. Un second dégazage est effectué, puis le mélange réactionnel est irradié aux micro-ondes à 120 °C pendant 20 min. Après concentration, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Procédure générale la réaction de Sonogashira aux micro-ondes : méthode G (composés 15 et 79)

A une solution de **63** ou **70** (1 éq, 1 mmol) dans le MeCN anh. (4.5 mL), sont ajoutés du PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%), du CuI (10 mol%) et de la TEA (11 éq, 11 mmol). Après dégazage du milieu réactionnel, le tube est scellé et du phénylacétylène (1.2 éq, 1.2 mmol) est additionné. Le mélange réactionnel est irradié aux micro-ondes (T° : 80-110°C) pour une durée variant entre 15-30min. Après concentration, le résidu est dilué dans l'eau, extrait deux fois avec de l'AcOEt et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Procédure générale pour la réaction de Sonogashira à t.a. : méthode H (composés 89 et 90)

Du PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%) et du CuI (20 mol%) sont ajoutés à une solution de **BAF** (1 éq, 1 mmol) dans un mélange DMF:TEA (1:1 8 mL). Après dégazage du milieu réactionnel, le tube est scellé et un alcyne (2 éq, 2 mmol) est additionné. Le mélange réactionnel agité 1 h à t.a. puis est concentré. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie en phase normale (gel de silice) ou en phase inverse sur C18.

Procédure générale pour l'hydrogénation catalytique des alcynes : méthode I (composés 16, 33, 44 et 45)

Du Pd/C (10% en masse) est ajouté à une solution dégazée de **15**, **79**, **89** ou **90** (1 équ, 1 mmol) dans le MeOH (20 mL). Le mélange réactionnel est hydrogéné pendant 8 h à pression atmosphérique pour **15** et **79**, 6 h à P = 60 psi pour **89** et **90**. Après filtration sur celite, le filtrat est évaporé à sec et le brut réactionnel est purifié par chromatographie semi-préparative sur C18 : MeCN (0.1% TFA) dans l'H₂O (0.1% TFA 5 à 100%).

Procédure générale pour les réactions de substitutions nucléophiles aromatiques (S_NAr) au départ des 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazines : méthode J (composés 17-21)

Dans un tube micro-ondes sous argon sont introduit la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **IAA** (1 éq, 1 mmol) et un dérivé de pipérazine (3 éq, 3 mmol). Le tube est scellé et le mélange réactionnel est irradié aux micro-ondes à 150 °C pendant 45 minutes. Après évaporation à sec, le résidu est dilué dans une solution saturée d'NaHCO₃ et extrait deux fois avec de l'AcOEt. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie sur C18 : MeOH dans l'H₂O 5 à 100%

Procédure générale pour l'introduction d'un halogène en position 3 des dérivés d'imidazo[1,2-*x*]azine : méthode K (composés 69-71, 77 et 88)

A une solution de **IAA**, **ARi**, **ARm** ou **ARq** (1 éq, 1 mmol) dans MeCN (2.3 mL), est ajouté du NIS ou du NBS (1 éq, 1 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé 2 à 12 h à reflux puis est refroidi à t.a. Après évaporation à sec, le résidu brut est trituré dans l'eau puis filtré sous vide. Le produit obtenu est utilisé pour la suite des réactions sans purification ultérieure.

Procédure générale pour la formation des bases de Schiff des 3-aminoazines : méthode L (composés 80, 92 et 125)

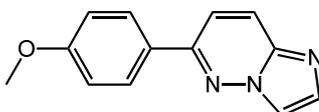
Une solution de 3-aminoazine (1 éq, 1 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide diméthyl acétal (20 éq, 20 mmol) est portée à 115 °C pour une temps variant entre 2 et 16 h. Après évaporation à sec, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (MeOH 0 à 10% dans l'AcOEt).

Procédure générale pour la préparation des imidazo[1,2-*x*]azines 3-benzoylées : méthode M (composés 81, 93 et 126)

De la 2-bromoacétophénone (1.1 éq, 1.1 mmol) est ajoutée à une solution des bases de Schiff **80**, **92** ou **125** (1 éq, 1 mmol) dans le DMF anh. (6 mL). Le mélange réactionnel est agité 4 h à 140 °C puis refroidi à t.a. Après concentration, le résidu est dilué dans l'eau, extrait deux fois avec de l'AcOEt et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie en phase normale (gel de silice) ou en phase inverse sur C18.

**Procédure générale pour la réduction du groupement benzoyle en α -hydroxybenzyle :
méthode N (composés 35-37, 48 et 53)**

A une solution imidazo[1,2-x]azines 3-benzoylées **34**, **81**, **93** et **94** (1 éq, 1 mmol) dans du MeOH (6.5 mL) est ajouté par petites portions du NaBH₄ (2 éq, 2 mmol). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation 1 h à t.a. puis est concentré. Le résidu est hydrolysé puis extrait deux fois avec du DCM. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie flash chromatographie sur C18 : MeOH dans l'H₂O 5 à 100%

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	1
<p>Formule brute : C₁₃H₁₁N₃O</p> <p>Masse molaire : 225.09 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 90%</p> <p>Rf : 0.14 (heptane 45% dans l'AcOEt)</p>	

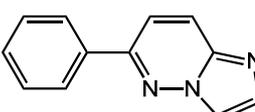
Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **63** (100 mg, 0.65 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 138 mg, 0.91 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (MeOH 0 à 10% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (132 mg, 0.59 mmol).

Pf : 119 - 121 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.86 (s, 3H, -OCH₃), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.40 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₇), 7.74 (s, 1H, -H_{2/3}), 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.94 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈) 7.96 (s, 1H, -H_{2/3})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 161.2, 151.5, 138.2, 133.8, 128.4, 128.0, 125.6, 116.9, 116.0, 114.4, 55.4

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 226.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-phénylimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	2
<p>Formule brute : C₁₂H₉N₃</p> <p>Masse molaire : 195.08 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 76%</p> <p>t_R : 1.95</p>	

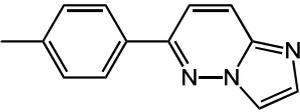
Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **63** (100 mg, 0.65 mmol) et de l'acide phénylboronique (1.4 éq, 111 mg, 0.91 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (heptane 20% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (96 mg, 0.49 mmol).

Pf : 104 - 106 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.46 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₇), 7.47-7.54 (m, 3H, -H_{Ar}), 7.77 (s, 1H, -H_{2/3}), 7.91-7.96 (m, 2H, -H_{Ar}), 7.98 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈), 8.01 (s, 1H, -H_{2/3})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 151.9, 138.3, 135.5, 133.9, 130.0, 129.0, 127.0, 125.6, 117.1, 116.3

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 196.0

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6-(4-méthylphényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	3
Formule brute : C ₁₃ H ₁₁ N ₃ Masse molaire : 209.10 g.mol ⁻¹ Rendement : 89% t_R : 2.34	

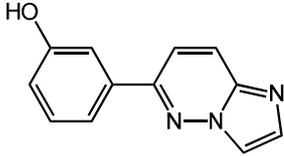
Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **63** (80 mg, 0.52 mmol) et de l'acide 4-tolylboronique (1.4 éq, 99 mg, 0.73 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (AcOEt 50 à 80% dans l'heptane). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (97 mg, 0.46 mmol).

Pf : 141 - 143 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.32 (s, 3H, -CH₃), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.33 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₇), 7.66 (s, 1H, -H_{2/3}), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.86 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈), 7.89 (s, 1H, -H_{2/3})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 151.8, 140.2, 138.3, 133.9, 132.7, 129.7, 126.8, 125.5, 116.9, 116.1, 21.3

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 210.0

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6-(3-hydroxyphényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	4
Formule brute : C ₁₂ H ₉ N ₃ O Masse molaire : 211.07 g.mol ⁻¹ Rendement : 84% t_R : 1.83	

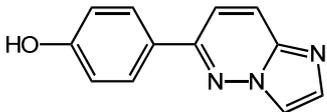
Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **63** (90 mg, 0.59 mmol) et de l'acide 3-hydroxyphénylboronique (1.4 éq, 113 mg, 0.82 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié chromatographie sur colonne (MeOH 0 à 20% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (104 mg, 0.49 mmol).

Pf : 152 - 154 °C

¹H RMN (300 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 6.99 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.52-7.56 (m, 2H, -H_{Ar}), 8.14 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, -H_{2/3}), 8.22 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₇), 8.37 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₈), 8.46 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, -H_{2/3})

¹³C RMN (101 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 159.6, 157.2, 137.1, 136.2, 131.5, 125.7, 124.8, 123.1, 120.1, 119.8, 119.5, 115.1

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 212.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-hydroxyphényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	5
Formule brute : C ₁₂ H ₉ N ₃ O Masse molaire : 211.07 g.mol ⁻¹ Rendement : 91% t_R : 1.84	

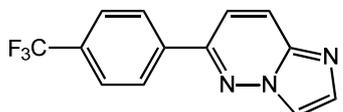
Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **63** (80 mg, 0.52 mmol) et de l'acide 4-hydroxyphénylboronique (1.4 éq, 101 mg, 0.73 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (AcOEt 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (100 mg, 0.47 mmol).

Pf : 277 - 279 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.72 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₇), 7.75 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, -H_{2/3}), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.13 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₈), 8.27 (s, 1H, -H_{2/3}), 9.96 (s, 1H, -OH)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 159.3, 151.1, 137.5, 133.6, 128.4, 125.6, 122.5, 116.9, 115.9, 115.8

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 212.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-(trifluorométhyl)phényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	6
Formule brute : C ₁₃ H ₈ F ₃ N ₃ Masse molaire : 263.07 g.mol ⁻¹ Rendement : 70% R_f : 0.11 (heptane 50% dans l'AcOEt)	

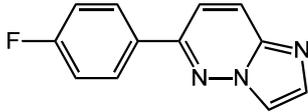
Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **63** (90 mg, 0.59 mmol) et de l'acide 4-trifluorométhylphénylboronique (1.4 éq, 156 mg, 0.82 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie semi-préparative (MeCN +0.1% TFA dans l'H₂O +0.1% TFA 5 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (108 mg, 0.41 mmol).

Pf : 143 - 145 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.90 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₇), 7.99 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.13-8.15 (m, 3H, -H_{2/3} -H_{Ar}), 8.82 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 176.8, 153.7, 127.8, 127.3, 126.5, 126.4, 126.3, 124.6, 120.8, 117.8

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 264.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-fluorophényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	7
Formule brute : C ₁₂ H ₈ FN ₃ Masse molaire : 213.07 g.mol ⁻¹ Rendement : 81% Rf : 0.13 (heptane 50% dans l'AcOEt)	

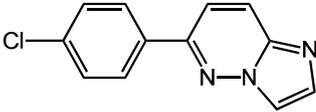
Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **63** (80 mg, 0.52 mmol) et de l'acide 4-fluorophénylboronique (1.4 éq, 102 mg, 0.73 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (90 mg, 0.42 mmol).

Pf : 155 - 157 °C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 7.33-7.41 (m, 2H, -H_{Ar}), 7.77 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₇), 7.81 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.06-8.13 (m, 2H, -H_{Ar}), 8.20 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₈), 8.31 (s, 1H, -H_{2/3})

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 164.5, 162.1, 137.6, 134.1, 131.5, 129.3, 129.2, 125.9, 117.2, 116.1, 116.0, 115.8

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 214.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	8
Formule brute : C ₁₂ H ₈ ClN ₃ Masse molaire : 229.04 g.mol ⁻¹ Rendement : 68% Rf : 0.22 (heptane 45% dans l'AcOEt)	

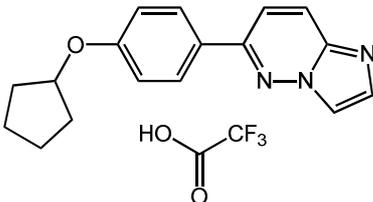
Préparé selon la méthode D décrite à la page 182, au départ de **63** (80 mg, 0.52 mmol) et de l'acide 4-chlorophénylboronique (106 mg, 0.68 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (82 mg, 0.36 mmol).

Pf : 151 - 153 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.47 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₇), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.82 (s, *J* = 1.0 Hz, 1H, -H_{2/3}), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.01 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈), 8.04 (s, 1H, -H_{2/3})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 150.8, 137.5, 136.3, 134.2, 133.9, 129.3, 128.3, 125.8, 117.2, 115.9

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 230.0 + 231.0 + 232.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-(cyclopentyloxy)phényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 2,2,2-trifluoroacétate 	9
<p>Formule brute : C₁₉H₁₈F₃N₃O₃</p> <p>Masse molaire : 393.36 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 36%</p> <p>t_R : 2.97</p>	

A une solution de **5** (15 mg, 0.07 mmol) et de K₂CO₃ (11.8 mg, 0.08 mmol) dans le DMF (600 µL), est ajouté au goutte à goutte le bromure de cyclopentyle (9 µL, 0.08 mmol). Le mélange réactionnel est porté à 70 °C 2 jours puis évaporé à sec. Le résidu est mis en suspension dans l'eau et extrait avec de l'Et₂O deux fois. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie semi-préparative (MeCN +0.1% TFA dans l'H₂O +0.1% TFA 5 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (10 mg, 0.025 mmol).

Pf : 155 - 157 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.64-1.97 (m, 8H, 4x -CH₂), 4.82-4.87 (m, 1H, -CH), 7.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.84-7.94 (m, 4H, -H_{Ar} -H₇ -H_{2/3}), 8.03 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.72 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₈)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 161.1, 157.8, 138.6, 128.8, 125.5, 125.4, 123.6, 123.5, 121.4, 117.6, 116.3, 79.8, 32.9, 24.1

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 280.1

<ul style="list-style-type: none"> 6-(2-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	10
Formule brute : C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O Masse molaire : 225.09 g.mol ⁻¹ Rendement : 81% Rf : 0.16 (heptane 50% dans l'AcOEt)	

Préparé selon la méthode D décrite à la page 182, au départ de **63** (100 mg, 0.65 mmol) et de l'acide 2-méthoxyphénylboronique (129 mg, 0.85 mmol). Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (AcOEt 50 à 80% dans l'heptane). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (118 mg, 0.52 mmol).

Pf : 90 - 92 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.88 (s, 3H, -OCH₃), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.51 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.82 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.85 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.03 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.46 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₈)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 157.3, 154.5, 136.5, 132.3, 130.8, 127.4, 124.6, 123.7, 122.5, 121.3, 117.3, 111.6, 55.7

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 226.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	11
Formule brute : C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O Masse molaire : 225.09 g.mol ⁻¹ Rendement : 84% Rf : 0.17 (heptane 45% dans l'AcOEt)	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **63** (80 mg, 0.52 mmol) et de l'acide 3-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 111 mg, 0.73 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt 40 à 60% dans le DCM). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (99 mg, 0.44 mmol).

Pf : 123 - 125 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.91 (s, 3H, -OCH₃), 7.04-7.07 (m, 1H, -H_{Ar}), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.51-7.55 (m, 3H, -H₇ -H_{Ar}), 7.81 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.04 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.10 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 130.1, 125.4, 119.5, 117.1, 116.1, 112.4, 55.5

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 226.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-(3,4-diméthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	12
Formule brute : C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ Masse molaire : 255.10 g.mol ⁻¹ Rendement : 74% t_R : 1.99	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **63** (80 mg, 0.52 mmol) et de l'acide 3,4-diméthoxyphénylboronique (1.4 éq, 133 mg, 0.73 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (AcOEt 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (98 mg, 0.38 mmol).

Pf : 121 - 123 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 3.89 (s, 3H, -OCH₃), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.64-7.67 (m, 2H, -H_{2/3} -H_{Ar}), 7.78 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.82 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₇), 8.17 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₈), 8.32 (s, 1H, -H_{2/3})

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 150.9, 150.6, 149.1, 137.6, 133.7, 127.4, 125.6, 120.0, 117.1, 116.3, 111.8, 109.8, 55.7, 55.6

HRMS (ESI-TOF) : calculée pour C₁₄H₁₄N₃O₂ [M+H]⁺ 256.1007; trouvé 256.1075

<ul style="list-style-type: none"> 6-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	13
Formule brute : C ₁₁ H ₈ N ₄ Masse molaire : 196.07 g.mol ⁻¹ Rendement : 70% t_R : 0.74	

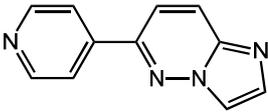
Préparé selon la méthode D décrite à la page 182, au départ de **63** (80 mg, 0.52 mmol) et de l'acide 3-pyridineboronique (83 mg, 0.68 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (71 mg, 0.36 mmol).

Pf : 111 - 113 °C

¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 7.78 (dd, *J* = 8.0 Hz *J* = 5.0 Hz, 1H, -H_{Ar}), 8.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, -H_{2/3}), 8.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₇), 8.44 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₈), 8.15 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, -H_{2/3}), 8.71 (td, *J* = 8.2 Hz *J* = 1.6 Hz, 1H, -H_{Ar}), 8.81 (td, *J* = 5.0 Hz *J* = 1.8 Hz, 1H, -H_{Ar}), 9.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 153.4, 149.3, 146.4, 140.6, 137.5, 133.2, 127.1, 124.4, 123.8, 120.3

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 197.1

<ul style="list-style-type: none"> 6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	14
Formule brute : C ₁₁ H ₈ N ₄ Masse molaire : 196.07 g.mol ⁻¹ Rendement : 73% t_R : 0.67	

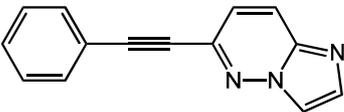
Préparé selon la méthode D décrite à la page 182, au départ de **63** (250 mg, 1.63 mmol) et de l'acide 4-pyridineboronique (260 mg, 2.12 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (233 mg, 1.19 mmol).

Pf : 145 - 147 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.51 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₇), 7.86-7.88 (m, 3H, -H_{2/3} -H_{Ar}), 8.07 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.09 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈), 8.79 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 150.7, 149.3, 142.8, 138.4, 135.0, 126.2, 120.9, 117.2, 115.2

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 197.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-(2-phényléthynyl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	15
Formule brute : C ₁₄ H ₉ N ₃ Masse molaire : 219.08 g.mol ⁻¹ Rendement : 85% t_R : 3.62	

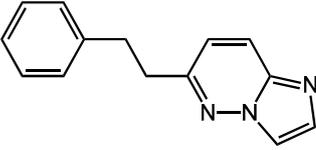
Préparé selon la méthode G (110 °C, 30 min) décrite à la page 183, au départ de **63** (80 mg, 0.52 mmol). Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (AcOEt 40 à 100% dans le DCM). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (98 mg, 0.44 mmol).

Pf : 143 - 145 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.17 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₇), 7.33-7.41 (m, 3H, -H_{Ar}), 7.59 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.79 (s, 1H, -H_{2/3}), 7.90 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₈), 7.96 (s, 1H, -H_{2/3})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 138.8, 134.6, 132.1, 129.7, 128.5, 125.2, 121.2, 120.6, 117.1, 92.4, 84.8

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 220.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-phénéthylimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	16
Formule brute : C ₁₄ H ₁₃ N ₃ Masse molaire : 223.11 g.mol ⁻¹ Rendement : quantitatif t_R : 2.19	

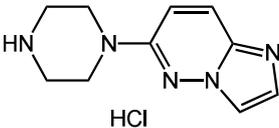
Préparé selon la méthode I décrite à la page 183, au départ de **15** (20 mg, 0.09 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (20 mg, 0.09 mmol).

Pf : 95 - 97 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -H_{Ar}), 3.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.21-7.37 (m, 6H, -H₇-H_{Ar}), 7.95 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.03 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.68 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 159.2, 139.3, 135.6, 128.8, 128.4, 126.8, 124.8, 124.4, 123.0, 117.3, 37.1, 34.4

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 224.1

<ul style="list-style-type: none"> 6-(pipérazin-1-yl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine hydrochloride 	17
Formule brute : C ₁₀ H ₁₄ ClN ₅ Masse molaire : 239.70 g.mol ⁻¹ Rendement : 45% t_R : 0.46	

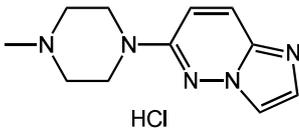
Préparé selon la méthode J décrite à la page 184, au départ de **63** (100 mg, 0.65 mmol) et de la pipérazine (168 mg, 1.95 mmol). Après purification, le composé est salifié sous la forme d'un sel de chlorhydrate par dissolution du produit dans un mélange HCl 37%:*i*-PrOH (1:2, 1.5 mL) porté à 70 °C 15 min. Après évaporation à sec, le composé est trituré dans Et₂O. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (70 mg, 0.29 mmol).

Pf : 258 - 260 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.23 (s l, 4H, 2x -CH₂), 3.87 (t l, 4H, 2x -CH₂), 7.78 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, -H₇), 8.15 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, -H₈), 8.35 (s, 1H, -H_{2/3}), 9.70 (s l, 2H, -NH₂⁺)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 156.4, 123.4, 123.3, 122.5, 118.5, 117.6, 42.8, 42.3

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 204.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthylpipérazin-1-yl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine hydrochloride 	18
Formule brute : C ₁₁ H ₁₆ ClN ₅ Masse molaire : 253.73 g.mol ⁻¹ Rendement : 70% t_R : 0.59	

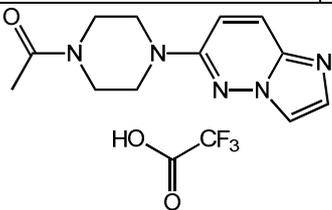
Préparé selon la méthode J décrite à la page 184, au départ de **63** (80 mg, 0.52 mmol) et de la *N*-méthylpipérazine (172 µL, 1.56 mmol). Après extraction, le composé est salifié sous la forme d'un sel de chlorhydrate par dissolution du produit dans un mélange HCl 37%:*i*-PrOH (1:2, 1.5 mL) porté à 70 °C 15 min. Après évaporation à sec, le composé est trituré dans Et₂O. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (93 mg, 0.37 mmol).

Pf : 309 - 311 °C

¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 2.99 (s, 3H, -CH₃), 3.30-3.32 (m, 2H, -CH₂), 3.52 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H, -CH₂), 3.68 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H, -CH₂), 4.55 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H, -CH₂), 7.83 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, -H₇), 8.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, -H_{2/3}), 8.19-8.21 (m, 2H, -H₈-H_{2/3})

¹³C RMN (101 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 157.7, 133.9, 123.0, 122.6, 119.8, 119.2, 53.8, 44.1, 43.7

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 218.0

<ul style="list-style-type: none"> 1-(4-(imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazin-6-yl)pipérazin-1-yl)éthanone 2,2,2-trifluoroacétate 	19
Formule brute : C ₁₄ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₃ Masse molaire : 359.30 g.mol ⁻¹ Rendement : 17% t_R : 2.35	

A une solution de **17** (40.0 mg, 0.17 mmol) dans le DMF anh. (2 mL) à 0 °C sont additionnés de la TEA (70.0 µL, 0.50 mmol) et du chlorure d'acétyle (12.0 µL, 0.17 mmol). Après 16h d'agitation à t.a., le mélange réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est dilué dans l'eau et extrait deux fois avec de l'AcOEt. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le brut est purifié par chromatographie semi-préparative (MeCN +0.1% TFA dans l'H₂O +0.1% TFA 5 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'une huile incolore (10 mg, 0.03 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.21 (s, 3H, -CH₃), 3.64-3.85 (m, 8H, 4x -CH₂), 7.32 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, -H₇), 7.75 (s, 1H, -H_{2/3}), 7.76 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.51 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, -H₈), 11.70 (s l, 1H, -OH)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 169.9, 156.1, 140.2, 132.7, 132.5, 123.0, 122.5, 117.4, 116.0, 45.4, 40.7, 21.1

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 246.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-phénylpipérazin-1-yl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	20
Formule brute : C ₁₆ H ₁₇ N ₅ Masse molaire : 279.15 g.mol ⁻¹ Rendement : 48% t_R : 3.04	

Préparé selon la méthode J décrite à la page 184, au départ de **63** (80 mg, 0.52 mmol) et de la *N*-phénylpipérazine (247 µL, 1.56 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (70 mg, 0.25 mmol).

Pf : 159 - 161 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.33 (d, *J* = 5.3 Hz, 4H, 2x -CH₂), 3.67 (d, *J* = 5.5 Hz, 4H, 2x -CH₂), 6.86 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, -H₇), 6.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, -H_{Ar}), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.29-7.35 (m, 2H, -H_{Ar}), 7.57 (s, 1H, -H_{2/3}), 7.71 (s, 1H, -H_{2/3}), 7.74 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, -H₈)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 155.0, 151.1, 136.5, 132.1, 129.3, 126.1, 120.4, 116.6, 116.5, 110.0, 49.1, 46.4

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 280.1

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-benzylpipérazin-1-yl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine bis(2,2,2-trifluoroacétate) 	21
Formule brute : C ₂₁ H ₂₁ F ₆ N ₅ O ₄ Masse molaire : 521.41 g.mol ⁻¹ Rendement : 35% t_R : 2.22	

Préparé selon la méthode J décrite à la page 184, au départ de **63** (80 mg, 0.52 mmol) et de la *N*-benzylpipérazine (273 µL, 1.56 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'une huile incolore (75 mg, 0.18 mmol).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.33 (s l, 4H, 2x -CH₂), 4.39 (s l, 6H, 3x -CH₂), 7.50 (m, 5H, -H_{Ar}), 7.63 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, -H₇), 8.01 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.22 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, -H₈), 8.26 (s, 1H, -H_{2/3})

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 183.5, 158.8, 155.8, 133.7, 131.8, 131.7, 130.2, 129.4, 126.0, 123.9, 118.2, 115.7, 59.5, 50.4, 43.2

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 294.1

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxyphényl)-2-méthylimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 2,2,2-trifluoroacétate 	22
Formule brute : C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₃ Masse molaire : 353.29 g.mol ⁻¹ Rendement : 76% t_R : 2.20	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **64** (65 mg, 0.39 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 83 mg, 0.54 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (phase inverse, MeOH dans l'H₂O +0.1% TFA 0 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (104 mg, 0.29 mmol).

Pf : 216 - 218 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 2.48 (s, 3H, -CH₃), 3.86 (s, 3H, -OCH₃), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.03-8.07 (m, 3H, -H₇-H_{Ar}), 8.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H₃-H₈)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 161.2, 152.1, 138.9, 135.7, 128.5, 126.5, 123.0, 118.8, 115.1, 115.0, 55.4, 12.7

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 240.1

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxyphényl)-2-phénylimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	23
Formule brute : C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O Masse molaire : 301.12 g.mol ⁻¹ Rendement : 74% t_R : 3.76	

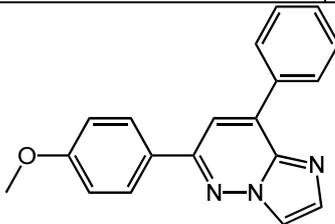
Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **65** (100 mg, 0.43 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 93 mg, 0.61 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (AcOEt 20% dans le DCM). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide beige (97 mg, 0.32 mmol).

Pf : 184 - 186 °C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 7.11 (dd, *J* = 8.9 Hz *J* = 1.4 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.78 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₇), 8.01-8.07 (m, 4H, -H_{Ar}), 8.16 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₈), 8.86 (s, 1H, -H₃)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 160.8, 150.8, 144.8, 138.1, 133.4, 128.7, 128.3, 128.1, 127.3, 125.5, 125.2, 116.4, 114.5, 113.4, 55.3

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 302.0

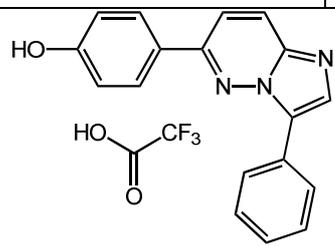
<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxyphényl)-8-phénylimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	24
Formule brute : C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O Masse molaire : 301.12 g.mol ⁻¹ Rendement : 33% t_R : 3.27	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **68** (38 mg, 0.16 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (35 mg, 0.23 mmol). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt 20% dans le DCM). Le produit attendu est isolé sous la forme d'une huile jaune (17 mg, 0.05 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.89 (s, 3H, -OCH₃), 6,72 (m, 2H, -H_{Ar}), 7.51-7.58 (m, 4H, -H₇ - H_{Ar}), 7.81 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, -H_{2/3}), 7.95-7,97 (m, 2H, -H_{Ar}), 8.05 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, -H_{2/3}), 8.15-8,18 ((m, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 161.2, 151.9, 137.6, 137.5, 134.1, 133.5, 130.0, 129.1, 128.8, 128.4, 117.4, 114.4, 113.4, 55.4

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 302.0

<ul style="list-style-type: none"> 4-(3-phénylimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazin-6-yl)phénol 2,2,2-trifluoroacétate 	25
Formule brute : C ₂₀ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₃ Masse molaire : 401.34 g.mol ⁻¹ Rendement : 37% t_R : 3.19	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **74** (52 mg, 0.23 mmol) et de l'acide 4-hydroxyphénylboronique (1.4 éq, 44 mg, 0.32 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie semi-préparative (MeCN +0.1% TFA 5 à 100% dans l'H₂O +0.1% TFA). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (34 mg, 0.08 mmol).

Pf : 314 - 316 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.84 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₇), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.23-8.26 (m, 3H, -H₈-H_{Ar}), 8.28 (s, 1H, -H₂)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 159.5, 151.3, 132.2, 128.7, 128.5, 1280.4, 127.7, 127.5, 126.3, 125.8, 125.7, 116.0, 115.9, 103.8

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 288.1

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxyphényl)-3-phénylimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	26
Formule brute : C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O Masse molaire : 301.12 g.mol ⁻¹ Rendement : 45% t_R : 3.56	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **74** (40 mg, 0.17 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 37 mg, 0.24 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (pentane 20% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (24 mg, 0.08 mmol).

Pf : 134 - 136 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.88 (s, 3H, -OCH₃), 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.47-7.55 (m, 3H, -H₇-H_{Ar}), 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.01 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈), 8.05 (s, 1H, -H₂), 8.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 161.2, 151.1, 139.3, 132.9, 128.7, 128.4, 128.4, 128.2, 127.8, 126.8, 125.9, 115.2, 114.5, 55.4

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 302.1

<ul style="list-style-type: none"> 3-phényl-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	27
Formule brute : C ₁₇ H ₁₂ N ₄ Masse molaire : 272.11 g.mol ⁻¹ Rendement : 67% t_R : 2.55	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **77** (50 mg, 0.18 mmol) et de l'acide phénylboronique (1 éq, 22 mg, 0.18 mmol) en présence de 2 éq de Na₂CO₃ à 110 °C 75 min. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie semi-préparative (MeCN +0.1% TFA dans l'H₂O +0.1% TFA 5 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (33 mg, 0.12 mmol).

Pf : 205 - 207 °C

¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 7.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.16-8.13 (m, 3H, -H₇-H_{Ar}), 8.32 (s, 1H, -H₂), 8.38 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₈), 8.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 150.3, 148.8, 147.8, 140.2, 132.2, 131.2, 130.1, 130.0, 128.5, 126.7, 124.3, 118.7

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 273.0

<ul style="list-style-type: none"> 3-[6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazin-3-yl]phénol 	28
Formule brute : C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ Masse molaire : 317.12 g.mol ⁻¹ Rendement : 69% t_R : 3.17	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **75** (41 mg, 0.17 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 36 mg, 0.23 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (heptane 40% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (36 mg, 0.11 mmol).

Pf : 223 - 225 °C

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 6.81 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.72 (s, 1H, -H_{Ar}), 7.81 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₇), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.18 (s, 1H, -H₂), 8.22 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈), 9.70 (s l, 1H, -OH)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 160.9, 157.5, 150.8, 133.1, 129.7, 129.6, 128.5, 127.4, 126.1, 117.1, 115.5, 114.8, 114.5, 112.9, 55.3

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 318.1

<ul style="list-style-type: none"> 3-[6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazin-3-yl]aniline 2,2,2-trifluoroacétate 	29
Formule brute : C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₃ Masse molaire : 430.38 g.mol ⁻¹ Rendement : 45% t_R : 2.54	

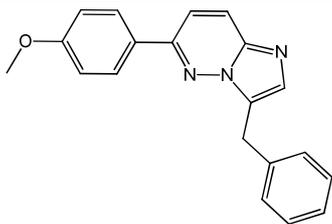
Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **76** (51 mg, 0.21 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 44 mg, 0.29 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie semi-préparative (MeCN +0.1% TFA dans l'H₂O +0.1% TFA 5 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (41 mg, 0.09 mmol).

Pf : 142 - 144 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.87 (s, 3H, -OCH₃), 7.14-7.18 (m, 3H, -H_{Ar}), 7.54 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, -H_{Ar}), 8.03-8.05 (m, 2H, -H₇ -H_{Ar}), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, -H_{Ar}), 8.36-8.39 (m, 2H, -H₂ -H₈), 9.23 (s l, 3H, -NH₂ -OH)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 161.2, 158.1, 151.8, 138.5, 138.4, 130.5, 129.9, 129.0, 128.8, 126.9, 125.4, 121.8, 119.4, 117.7, 117.3, 114.6, 55.4

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 317.0

<ul style="list-style-type: none"> 3-benzyl-6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	30
Formule brute : C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O Masse molaire : 315.37 g.mol ⁻¹ Rendement : 40% t_R : 4.22	

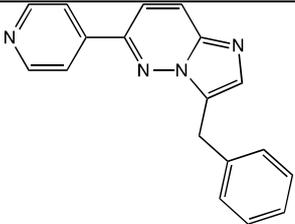
A une solution de **71** (50 mg, 0.16 mmol) dans le THF anh. (1.3 mL), sont ajoutés du *B*-benzyl-9-BBN à 0.5 M dans le THF (656 µL, 0.33 mmol) et du K₃PO₄ (105 mg, 0.49 mmol). Après dégazage du milieu réactionnel, du Pd(OAc)₂ (5 mol%) et du SPhos (10 mol%) sont ajoutés et le tube est scellé. Le mélange réactionnel est porté 3 h à 100 °C. Après concentration, le résidu est dilué dans l'eau et extrait avec de l'AcOEt deux fois. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le brut réactionnel est purifié par chromatographie semi-préparative sur C18 : MeCN (0.1% TFA) dans l'H₂O (0.1% TFA 5 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (20 mg, 0.06 mmol).

Pf : 170 - 172 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.91 (s, 3H, -OCH₃), 4.42 (s, 2H, -CH₂), 7.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.30-7.37 (m, 5H, -H_{Ar}), 7.60 (s, 1H, -H₂), 7.88 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₇), 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.73 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₈)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 162.3, 154.7, 135.2, 135.1, 130.4, 129.0, 128.9, 127.9, 127.6, 125.8, 123.3, 122.2, 121.2, 114.9, 55.6, 29.6

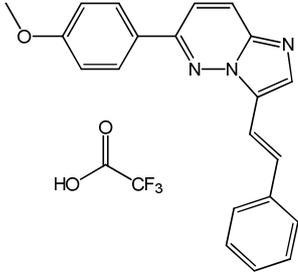
LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 316.2

<ul style="list-style-type: none"> 3-benzyl-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	31
Formule brute : C ₁₈ H ₁₄ N ₄ Masse molaire : 286.12 g.mol ⁻¹ Rendement : 21% t_R : 2.32	

A une solution de **36** (25.0 mg, 0.08 mmol) dans le TFA (1 mL) sont ajoutés 400 µL de Et₃SiH. Le mélange réactionnel est agité 3 h à t.a. puis est versé dans de l'eau glacée. Après extraction avec de l'AcOEt, la phase organique est lavée avec une solution d'NaOH 1N puis une solution saturée d'NaCl. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie semi-préparative (MeCN +0.1% TFA dans l'H₂O +0.1% TFA 5 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'une huile jaune (5 mg, 0.02 mmol).

¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 4.55 (s, 2H, -CH₂), 7.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.98 (s, 1H, -H₂), 8.32 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₇), 8.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.47 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₈), 8.92 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, -H_{Ar})

^{13}C RMN (101 MHz, MeOD- d_4) : δ 150.3, 146.8, 146.2, 136.1, 128.6, 128.5, 126.8, 126.2, 123.7, 122.9, 119.9, 113.0, 28.8
 LC/MS (ESI) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.1

<p>▪ (E)-6-(4-méthoxyphényl)-3-styrylimidazo[1,2-b]pyridazine 2,2,2-trifluoroacétate</p>	32
<p>Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ Masse molaire : $441.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Rendement : 38% t_R : 4.34</p>	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **78** (50 mg, 0.19 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 42 mg, 0.27 mmol) en présence de 3 éq de Na_2CO_3 à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie semi-préparative (MeCN +0.1% TFA dans l' H_2O +0.1% TFA 5 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (33 mg, 0.07 mmol).

Pf : 125 - 127 °C

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.93 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 7.10 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H, $-\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.37 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, $-\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.44 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, $-\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.46 (d, $J = 16.3 \text{ Hz}$, 1H, $-\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.61 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H, $-\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.69 (d, $J = 16.7 \text{ Hz}$, 1H, $-\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.83 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, $-\text{H}_7$), 8.02 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H, $-\text{H}_{\text{Ar}}$), 8.05 (s, 1H, $-\text{H}_2$), 8.66 (d, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 1H, $-\text{H}_8$)

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) : δ 162.4, 154.4, 136.0, 135.9, 133.6, 129.1, 129.0, 128.9, 126.9, 126.2, 123.7, 123.2, 120.2, 114.9, 111.1, 55.6

LC/MS (ESI) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.2

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxyphényl)-3-(2-phényléthyl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	33
<p>Formule brute : C₂₁H₁₉N₃O</p> <p>Masse molaire : 329.15 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 40%</p> <p>t_R : 3.08</p>	

Préparé selon la méthode I décrite à la page 183, au départ de **79** (62 mg, 0.19 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (20 mg, 0.07 mmol).

Pf : 123 - 125 °C

¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 3.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, -CH₂), 3.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂), 3.88 (s, 3H, -OCH₃), 7.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.20-7.26 (m, 4H, -H_{Ar}), 7.65 (s, 1H, -H₂), 7.97 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₇), 8.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.13 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₈)

¹³C RMN (101 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 163.5, 154.6, 142.0, 129.9, 129.5, 129.4, 128.1, 127.4, 126.8, 124.2, 120.4, 115.7, 56.0, 34.3, 26.1

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 330.2

<ul style="list-style-type: none"> (6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazin-3-yl)(phényl)méthanone 	34
<p>Formule brute : C₂₀H₁₅N₃O₂</p> <p>Masse molaire : 329.12 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 99%</p> <p>t_R : 3.57</p>	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **81** (150 mg, 0.58 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 128 mg, 0.81 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (heptane 20% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide orange (190 mg, 0.58 mmol).

Pf : 145 – 147 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.88 (s, 3H, -OCH₃), 7.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.54 (td, *J* = 7.0 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.64 (td, *J* = 7.3 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.73 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₇), 7.95 (dd, *J* = 7.0 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.10 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₈), 8.18 (s, 1H, -H₂)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 182.6, 160.6, 151.5, 141.8, 140.8, 137.8, 131.6, 128.3, 127.7, 127.5, 126.2, 124.9, 117.9, 113.5, 54.4

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 330.2

<ul style="list-style-type: none"> (6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazin-3-yl)(phényl)méthanol 	35
Formule brute : C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ Masse molaire : 331.13 g.mol ⁻¹ Rendement : quant. t_R : 2.72	

Préparé selon la méthode N décrite à la page 185, au départ de **34** (94 mg, 0.28 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (94 mg, 0.28 mmol).

Pf : 213 – 215 °C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 6.14 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, -OH), 6.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, -CH), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.55 (s, 1H, -H₂), 7.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₇), 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.12 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -H₈)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 130.8, 150.2, 142.6, 137.6, 132.0, 131.5, 128.4, 128.0, 127.4, 127.3, 126.6, 125.7, 115.3, 114.4, 66.0, 65.8, 55.3

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 332.2

<ul style="list-style-type: none"> phényl(6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazin-3-yl)méthanol 	36
Formule brute : C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O Masse molaire : 302.12 g.mol ⁻¹ Rendement : quant. t_R : 1.97	

Préparé selon la méthode N décrite à la page 185, au départ de **83** (72 mg, 0.24 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (73 mg, 0.24 mmol).

Pf : 158 – 160 °C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 6.22 (s, 1H, -OH), 6.35 (s, 1H, -CH), 7.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.67 (s, 1H, -H₂), 7.91 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₇), 8.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.29 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈), 8.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 150.4, 148.2, 142.3, 138.1, 132.5, 132.3, 128.1, 127.4, 126.7, 126.2, 120.9, 115.3, 65.9

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 303.1

<ul style="list-style-type: none"> (6-morpholinoimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazin-3-yl)(phényl)méthanol 	37
Formule brute : C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ Masse molaire : 310.14 g.mol ⁻¹ Rendement : quant. t_R : 2.07	

Préparé selon la méthode N décrite à la page 185, au départ de **82** (21 mg, 0.07 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (22 mg, 0.07 mmol).

Pf : 195 – 197 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.41-3.45 (m, 4H, 2x -CH₂), 3.72 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H, 2x -CH₂), 5.96 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, -OH), 6.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, -CH), 7.12 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, -H₇), 7.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.34 (s, 1H, -H₂), 7.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.83 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, -H₈)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 154.9, 143.4, 129.7, 128.4, 127.6, 127.1, 126.4, 109.9, 66.6, 66.1, 46.5

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 311.1

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine 	38
Formule brute : C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O Masse molaire : 224.09 g.mol ⁻¹ Rendement : 87% t_R : 1.99	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **87** (1 g, 5.07 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 1.08 g, 7.10 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (MeOH 10% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (990 mg, 4.41 mmol).

Pf : 89 - 91 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.54 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, -H₇), 7.59-7.61 (m, 3H, -H_{2/3}-H₈), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.94 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.84 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 159.0, 143.6, 135.8, 133.4, 128.9, 127.6, 124.4, 123.3, 116.7, 114.5, 113.4, 55.2

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 225.0

<ul style="list-style-type: none"> 5-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine 2,2,2-trifluoroacétate 	39
Formule brute : C ₁₆ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃ Masse molaire : 338.28 g.mol ⁻¹ Rendement : 59% t_R : 1.87	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **86** (80 mg, 0.41 mmol) et de l'acide 3-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 86.4 mg, 0.57 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie semi-préparative (MeCN +0.1% TFA dans l'H₂O +0.1% TFA 5 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (81 mg, 0.24 mmol).

Pf : 193 - 195 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 7.22 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.31-7.33 (m, 2H, -H_{Ar}), 7.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, -H₆), 7.57 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.91-7.99 (m, 2H, -H₇-H₈), 8.11 (s, 1H, -H₂), 8.14 (s, 1H, -H₃)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 159.7, 141.2, 139.4, 133.1, 131.7, 130.6, 125.1, 120.7, 116.5, 115.6, 113.9, 113.2, 112.3, 55.4

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 225.1

<ul style="list-style-type: none"> 5-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine 	40
Formule brute : C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O Masse molaire : 224.26 g.mol ⁻¹ Rendement : 73% t_R : 1.90	

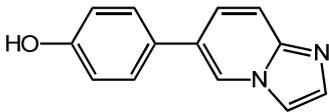
Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **86** (80 mg, 0.41 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 86.4 mg, 0.57 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie semi-préparative (MeCN +0.1% TFA dans l'H₂O +0.1% TFA 5 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (66 mg, 0.30 mmol).

Pf : 123 - 125 °C

¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 3.92 (s, 3H, -OCH₃), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, -H₇), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, -H₈), 8.00-8.04 (m, 2H, -H₂-H₆), 8.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, -H₃)

¹³C RMN (101 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 163.4, 142.4, 136.6, 135.3, 131.5, 124.8, 123.7, 118.6, 116.2, 114.8, 111.5, 56.1

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 225.1

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-hydroxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine 	41
Formule brute : C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O Masse molaire : 210.08 g.mol ⁻¹ Rendement : 51% t_R : 1.79	

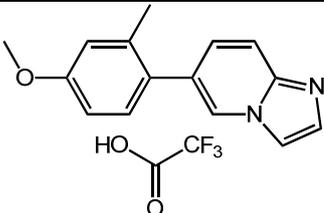
Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **87** (100 mg, 0.51 mmol) et de l'acide 4-hydroxyphénylboronique (1.4 éq, 98 mg, 0.71 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (MeOH 10% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (54 mg, 0.26 mmol).

Pf : 321 - 323 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.49-7.61 (m, 5H, -H₂ -H₃ -H₈ -H_{Ar}), 7.93 (s, 1H, -H₅), 8.78 (s, 1H, -H₇), 9.62 (s, 1H, -OH)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 157.2, 133.4, 127.6, 127.3, 125.1, 124.4, 122.9, 116.7, 115.8, 113.4

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 211.1

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxy-2-méthylphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine 2,2,2-trifluoroacétate 	42
Formule brute : C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃ Masse molaire : 352.30 g.mol ⁻¹ Rendement : 58% t_R : 2.98	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **87** (100 mg, 0.51 mmol) et de l'acide 4-méthoxy-2-méthylphénylboronique (1.4 éq, 118 mg, 0.71 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (phase inverse, MeOH dans l'H₂O +0.1% TFA 0 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (103 mg, 0.29 mmol).

Pf : 137 – 139 °C

¹H RMN (300 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 2.30 (s, 3H, -CH₃), 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, -H_{Ar}), 6.91 (s, 1H, -H_{Ar}), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.96 (s, 2H, -H₇ -H₈), 8.06 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.06 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.75 (s, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 161.8, 140.4, 138.7, 137.6, 133.2, 132.3, 128.9, 128.8, 124.0, 117.3, 116.9, 112.9, 112.5, 55.8, 20.6

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 239.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-(2-chloro-4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine 	43
Formule brute : C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O Masse molaire : 258.06 g.mol ⁻¹ Rendement : 68% t_R : 3.12	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **87** (100 mg, 0.51 mmol) et de l'acide 2-chloro-4-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 132 mg, 0.71 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (100% AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (89 mg, 0.34 mmol).

Pf : 174 – 176 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 7.05 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.26 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 1.6 Hz 1H, -H₇), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.61 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, -H₈ -H_{2/3}), 7.98 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.62 (s, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 160.2, 144.0, 134.1, 133.1, 132.8, 128.8, 127.3, 126.8, 123.7, 116.4, 115.6, 114.2, 113.9, 56.2

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 259.0 + 260.0

<ul style="list-style-type: none"> 3-(6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridin-3-yl)propan-1-ol 	44
Formule brute : C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ Masse molaire : 282.14 g.mol ⁻¹ Rendement : 90% t_R : 2.97	

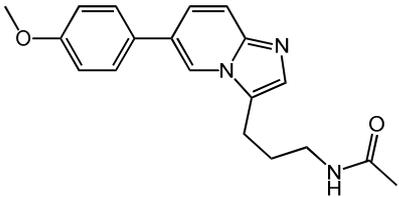
Préparé selon la méthode I décrite à la page 183, au départ de **89** (561 mg, 2.02 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (512 mg, 1.81 mmol).

Pf : 92 - 94 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.87 (q, *J* = 7.5 Hz, *J* = 6.4 Hz, 2H, -CH₂), 2.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂), 3.51 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H, -CH₂), 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 4.61 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, -OH), 7.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.39 (s, 1H, -H₂), 7.50 (dd, *J* = 9.3 Hz *J* = 1.8 Hz, 1H, -H₇), 7.59 (dd, *J* = 9.4 Hz *J* = 0.8 Hz, 1H, -H₈), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.45 (s l, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 159.5, 144.0, 131.4, 129.8, 128.4, 125.4, 125.2, 123.8, 120.8, 117.4, 114.9, 60.5, 55.7, 30.7, 19.9

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 283.1

<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>N</i>-(3-(6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridin-3-yl)propyl)acétamide 	45
Formule brute : C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂ Masse molaire : 323.16 g.mol ⁻¹ Rendement : 94% t_R : 2.99	

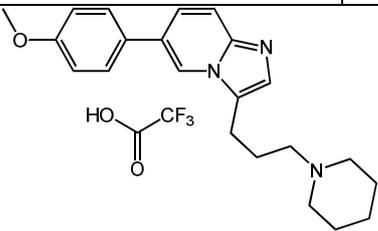
Préparé selon la méthode I décrite à la page 183, au départ de **90** (50 mg, 0.16 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (47 mg, 0.14 mmol).

Pf : 161 - 163 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.02 (s, 3H, -CH₃), 2.08 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, -CH₂), 3.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, -CH₂), 3.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, -CH₂), 3.88 (s, 3H, -OCH₃), 6.86 (s l, 1H, -NH), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.75 (s, 1H, -H₂), 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, -H₈), 8.11 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₇), 8.27 (s l, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 160.8, 139.0, 132.5, 131.8, 128.6, 126.9, 126.4, 120.7, 120.3, 115.1, 113.5, 55.5, 38.7, 26.3, 22.8, 20.8

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 324.1

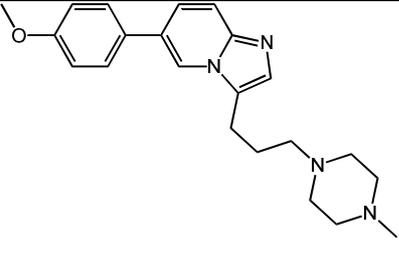
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6-(4-méthoxyphényl)-3-(3-(pipéridin-1-yl)propyl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine 2,2,2-trifluoroacétate 	46
Formule brute : C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₃ Masse molaire : 463.49 g.mol ⁻¹ Rendement : 96% t_R : 2.75	

A une solution de **91** (60 mg, 0.17 mmol) dans MeCN (4 mL), est ajoutée la pipéridine au goutte à goutte (99 µL, 0.99 mmol). Le mélange réactionnel est agité 12 h à 50 °C. Après concentration, le résidu est dilué dans l'eau, extrait deux fois avec de l'AcOEt et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (phase inverse, MeOH dans l'H₂O +0.1% TFA 0 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'une huile incolore (56 mg, 0.16 mmol).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.61-1.67 (m, 4H, 2x-CH₂), 2.12-2.17 (m, 2H, -CH₂), 2.83-2.94 (m, 2H, -CH₂), 3.12-3.18 (m, 4H, 2x-CH₂), 3.44-3.48 (m, 4H, 2x-CH₂), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 7.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.04-8.07 (m, 2H, -H₂ -H₈), 8.26 (dd, *J* = 9.4 Hz *J* = 1.4 Hz, 1H, -H₇), 8.91 (s, 1H, -H₅), 9.50 (s l, 1H, -OH)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 160.5, 158.8, 139.2, 132.6, 129.9, 129.2, 127.6, 126.6, 123.2, 121.2, 115.2, 113.1, 55.9, 55.4, 52.6, 23.0, 21.8, 21.1, 20.3

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 350.1

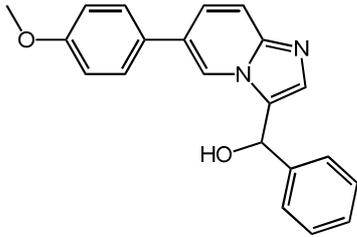
<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxyphényl)-3-(3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine 	47
<p>Formule brute : C₂₂H₂₈N₄O</p> <p>Masse molaire : 364.23 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 27%</p> <p>t_R : 2.66</p>	

A une solution de **91** (60 mg, 0.17 mmol) dans le DMF anh. (4 mL), sont ajoutées successivement de la TEA (46 µL, 0.33 mmol) et de la *N*-méthylpipérazine (24 µL, 0.21 mmol). Le mélange réactionnel est agité 12 h à 50 °C puis concentré. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (phase inverse, MeOH dans l'H₂O +0.1% TFA 0 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'une huile jaune (17 mg, 0.04 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.97 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, -CH₂), 2.25 (s, 3H, -CH₃), 2.42-2.46 (m, 10H, 5x -CH₂), 2.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂), 3.86 (s, 3H, -OCH₃), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.36 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 2H, -H₇), 7.41 (s, 1H, -H₂), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.62 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, -H₈), 8.04 (s, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 159.5, 144.6, 131.3, 130.3, 128.2, 126.3, 124.4, 124.1, 119.8, 117.6, 114.5, 57.6, 55.4, 55.0, 53.2, 45.9, 24.6, 21.6

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 365.1

<ul style="list-style-type: none"> (6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridin-3-yl)(phényl)méthanol 	48
<p>Formule brute : C₂₁H₁₈N₂O₂</p> <p>Masse molaire : 330.14 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 45%</p> <p>t_R : 2.54</p>	

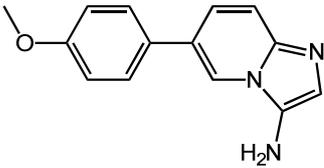
Préparé selon la méthode N décrite à la page 185, au départ de **94** (163 mg, 0.49 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (74 mg, 0.22 mmol).

Pf : 174 – 176 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 6.31 (s l, 2H, -OH -CH), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.20 (s, 1H, -H₂), 7.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.69 (s, 2H, -H₇ -H₈), 8.60 (s, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 159.7, 142.1, 131.1, 129.2, 128.7, 128.6, 128.3, 128.0, 126.9, 126.1, 125.8, 122.3, 116.9, 115.1, 66.0, 55.7

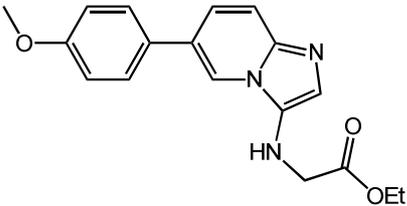
LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 331.1

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridin-3-amine 	49
Formule brute : C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O Masse molaire : 239.11 g.mol ⁻¹ Rendement : quant. t_R : 2.53	

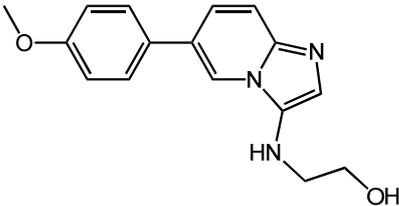
A une solution de **103** (80 mg, 0.29 mmol) dans l'EtOH (2 mL) sont ajoutés successivement du Sn (5 éq., 176.4 mg, 1.49 mmol) et une solution aqueuse d'HCl 6N (500 µL). Le mélange réactionnel est porté à 80 °C 2 h. Après concentration, le résidu est dilué dans l'eau et extrait avec de l'AcOEt deux fois. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (phase inverse, MeOH dans l'H₂O +0.1% TFA 0 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (69 mg, 0.28 mmol).

¹H RMN (400 MHz, , CDCl₃) : δ 3.86 (s, 3H, -OCH₃), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.34 (s, 1H, -H₂), 7.41 (dd, *J* = 9.3 Hz *J* = 1.9 Hz, 1H, -H₇), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.63 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, -H₈), 8.36 (s, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 159.5, 141.3, 130.0, 128.1, 127.6, 126.3, 125.3, 119.7, 116.8, 114.6, 55.4

<ul style="list-style-type: none"> 2-((6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridin-3-yl)amino)acétate d'éthyle 	50
Formule brute : C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ Masse molaire : 325.14 g.mol ⁻¹ Rendement : 27% t_R : 2.76	

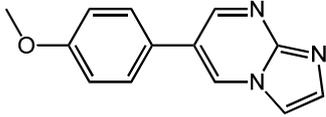
Dans un tube micro-ondes préalablement flambé et mis sous argon, sont ajoutés **102** (105 mg, 0.52 mmol), du MgCl₂ (10 mol%), du formaldéhyde (1.25 éq., 18 µL, 0.65 mmol), et de l'isocynoacétate d'éthyle (1.25 éq., 72 µL, 0.65 mmol). Après un premier dégazage, le tube est scellé et de l'EtOH anh. (2 mL) est ajouté. Le mélange réactionnel est irradié aux micro-ondes à 160 °C 40 min. Le filtrat est évaporé à sec après filtration sur celite. Le résidu est dilué dans l'eau et extrait avec du DCM deux fois. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (heptane 20% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (45 mg, 0.14 mmol).

<ul style="list-style-type: none"> 2-((6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridin-3-yl)amino)éthanol 	51
Formule brute : C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂ Masse molaire : 283.13 g.mol ⁻¹ Rendement : 86% t_R : 2.59	

A une solution de **50** (80 mg, 0.24 mmol) dans le THF anh. (1 mL) est ajouté du LiBH₄ (4 éq., 14.1 mg, 0.64 mmol) par petites portions. Le mélange réactionnel est porté à 80 °C 1 h puis refroidi à t.a. Après évaporation à sec, le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (phase inverse, MeOH dans l'H₂O +0.1% TFA 0 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (60 mg, 0.21 mmol).

¹H RMN (400 MHz, , DMSO-*d*₆) : δ 3.23 (s l, 2H, -CH₂), 3.64 (s l, 2H, -CH₂), 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 6.90 (s, 1H, -H₂), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.69-7.71 (m, 3H, -H₇ -H_{Ar}), 7.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈), 8.63 (s, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 159.9, 135.7, 133.8, 128.3, 127.9, 126.3, 126.1, 119.9, 115.1, 113.7, 60.0, 55.8, 47.9

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyrimidine 	52
Formule brute : C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O Masse molaire : 225.09 g.mol ⁻¹ Rendement : 57% t_R : 1.89	

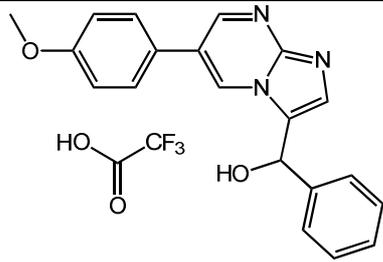
Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **122** (150 mg, 0.76 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 161 mg, 1.06 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (MeOH 10% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (98 mg, 0.43 mmol).

Pf : 199 - 201 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.87 (s, 3H, -OCH₃), 7.02-7.05 (m, 2H, -H_{Ar}), 7.47-7.50 (m, 2H, -H_{Ar}), 7.58 (s, 1H, -H_{2/3}), 7.83 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.51 (s, 1H, -H_{5/7}), 8.77 (s, 1H, -H_{5/7})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 160.1, 150.2, 135.8, 129.4, 128.2, 126.4, 123.0, 114.9, 110.9, 55.4

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 226.1

<ul style="list-style-type: none"> (6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyrimidin-3-yl)(phényl)méthanol 2,2,2-trifluoroacétate 	53
<p>Formule brute : C₂₂H₁₈F₃N₃O₄</p> <p>Masse molaire : 445.39 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 3%</p> <p>t_R : 4.30</p>	

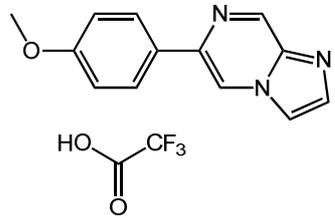
Préparé selon la méthode N décrite à la page 185, au départ de **126** (126 mg, 0.38 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (5 mg, 0.01 mmol).

Pf : 196 – 198 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.77 (s, 3H, -OCH₃), 5.33 (s, 2H, -OH -CH), 6.84 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, -H_{5/7}), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.43 (s, 1H, -H₂), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.79 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, -H_{Ar}), 9.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, -H_{5/7})

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158.4, 132.3, 128.9, 126.3, 124.9, 119.6, 114.6, 55.6

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 332.2

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyrazine 2,2,2-trifluoroacétate 	54
<p>Formule brute : C₁₅H₁₂F₃N₃O₃</p> <p>Masse molaire : 339.27 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 36%</p> <p>t_R : 3.17</p>	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **123** (80 g, 0.52 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 110.8 mg, 0.73 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (phase inverse, MeOH dans l'H₂O +0.1% TFA 0 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (63 mg, 0.19 mmol).

Pf : 136 - 138 °C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.95-7.99 (m, 3H, -H_{Ar} -H₈), 8.17 (s, 1H, -H_{2/3}), 9.19 (s, 1H, -H_{2/3}), 9.21 (s, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 159.8, 158.3, 157.9, 141.2, 138.6, 137.9, 133.4, 128.2, 1227.2, 115.6, 115.3, 114.4, 55.2

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 226.1

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole 	55
Formule brute : C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O Masse molaire : 238.11 g.mol ⁻¹ Rendement : 60% t_R : 2.24	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ du 6-bromo-1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole **127** (80 mg, 0.38 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.4 éq, 80.7 mg, 0.53 mmol) en présence de 3 éq de Na₂CO₃ à 135 °C 30 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (MeOH 10% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (54 mg, 0.23 mmol).

Pf : 173 - 175 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.82 (s, 3H, -CH₃), 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.50-7.49 (m, 2H, -H₅-H₈), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.83-7.81 (m, 2H, -H₂-H₇)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 159.0, 143.9, 142.8, 136.4, 135.1, 134.3, 128.5, 121.8, 120.3, 114.3, 107.3, 55.4, 31.0

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 239.0

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6-(4-méthoxyphényl)quinoline 	56
Formule brute : C ₁₆ H ₁₃ NO Masse molaire : 235.10 g.mol ⁻¹ Rendement : 98% t_R : 3.30	

A une solution dégazée de **130a** (42 mg, 0.16 mmol) dans le MeOH (3 mL) est ajouté du Pd/C (10% en masse). Le mélange réactionnel est hydrogéné à t.a. à PA 4 h. Après filtration sur celite, le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (phase inverse, MeOH dans l'H₂O +0.1% TFA 0 à 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (36 mg, 0.15 mmol).

Pf : 114 - 116 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.88 (s, 3H, -OCH₃), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.40 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, -H₃), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.94-7.97 (m, 2H, -H₅-H₇), 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, -H₈), 8.18 (dd, *J* = 8.3 Hz *J* = 1.4 Hz, 1H, -H₄), 8.89 (dd, *J* = 4.3 Hz *J* = 1.8 Hz, 1H, -H₂)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 159.6, 150.1, 147.5, 138.9, 136.1, 132.8, 129.8, 129.1, 128.6, 128.5, 124.7, 121.4, 114.5, 55.4

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 236.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxyphényl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	57
Formule brute : C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O Masse molaire : 227.11 g.mol ⁻¹ Rendement : quant. t_R : 2.46	

A une suspension de **131** (100 mg, 0.41 mmol) dans le chloroforme (2.6 mL) est ajouté du SOCl₂ (89 µL, 1.22 mmol) au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est porté à 65 °C 4 h. Après concentration, le résidu est dissous dans l'eau, neutralisé à pH = 7-8 avec du NaHCO₃ puis extrait deux fois avec du DCM. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée à sec. Le brut réactionnel est mis en suspension dans 2 mL de chloroforme et une solution de NaOH 1N est ajoutée (2 mL). Le mélange réactionnel est porté à 65 °C 1h30. Après évaporation à sec, le résidu est dilué dans l'eau et extrait avec du DCM jusqu'à disparition de la couleur jaune dans la phase organique. Les phases organiques sont séchées sur Na₂SO₄ puis évaporée à sec. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (92 mg, 0.41 mmol).

Pf : 174 - 176 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 3.94 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H, -CH₂), 4.17 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H, -CH₂), 6.80 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, -H₇), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.07 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, -H₈), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 160.2, 154.1, 142.9, 127.9, 127.2, 126.5, 124.1, 114.2, 55.4, 51.5, 50.8

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 228.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxyphényl)-2-méthyl-2,3-dihydroimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	58
Formule brute : C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O Masse molaire : 241.12 g.mol ⁻¹ Rendement : 97% t_R : 2.55	

A une suspension de **132** (70 mg, 0.27 mmol) dans le chloroforme (1.7 mL) est ajouté du SOCl₂ (59 µL, 0.81 mmol) au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est porté à 65 °C 4 h. Après concentration, le résidu est dissous dans l'eau, neutralisé à pH = 7-8 avec du NaHCO₃ puis extrait deux fois avec du DCM. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée à sec. Le brut réactionnel est mis en suspension dans 2 mL de chloroforme et une solution de NaOH 1N est ajoutée (2 mL). Le mélange réactionnel est porté à 65 °C 1h30. Après évaporation à sec, le résidu est dilué dans l'eau et extrait avec du DCM jusqu'à disparition de

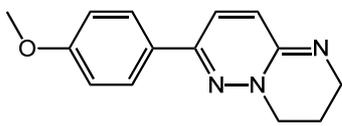
la couleur jaune dans la phase organique. Les phases organiques sont séchées sur Na₂SO₄ puis évaporée à sec. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (63 mg, 0.26 mmol).

Pf : 133 - 135 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, -CH₃), 3.71-3.75 (m, 1H, -CH), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 4.17-4.31 (m, 2H, 2x-CH), 6.79 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, -H₇), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.08 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, -H₈), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 160.1, 152.8, 142.8, 128.0, 127.1, 126.4, 124.2, 114.2, 58.4, 57.6, 55.4, 22.9

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 242.1

<p>▪ 7-(4-méthoxyphényl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-<i>b</i>]pyridazine</p>		59
<p>Formule brute : C₁₄H₁₅N₃O</p> <p>Masse molaire : 241.12 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : quant.</p> <p>t_R : 2.55</p>		

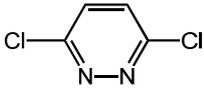
A une suspension de **RAC** (100 mg, 0.39 mmol) dans le chloroforme (2.5 mL) est ajouté du SOCl₂ (84 µL, 1.16 mmol) au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est porté à 65 °C 4 h. Après concentration, le résidu est dissous dans l'eau, neutralisé à pH = 7-8 avec du NaHCO₃ puis extrait deux fois avec du DCM. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée à sec. Le brut réactionnel est mis en suspension dans 2 mL de chloroforme et une solution de NaOH 1N est ajoutée (2 mL). Le mélange réactionnel est porté à 65 °C 1h30. Après évaporation à sec, le résidu est dilué dans l'eau et extrait avec du DCM jusqu'à disparition de la couleur jaune dans la phase organique. Les phases organiques sont séchées sur Na₂SO₄ puis évaporée à sec. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (93 mg, 0.39 mmol).

Pf : 136 - 138 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.01-2.07 (m, 2H, -CH₂), 3.51 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, -CH₂), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 4.06 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, -CH₂), 6.83 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, -H₇), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.05 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, -H₈), 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 160.2, 147.3, 141.9, 132.8, 127.9, 126.6, 123.5, 114.2, 55.4, 52.1, 44.4, 29.7, 20.9

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 242.0

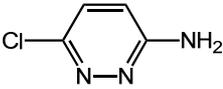
<ul style="list-style-type: none"> 3,6-dichloropyridazine 	61
Formule brute : C ₄ H ₂ Cl ₂ N ₂ Masse molaire : 147.96 g.mol ⁻¹ Rendement : 86% Rf : 0.39 (AcOEt 25% dans l'heptane)	

Une suspension de 1,2-dihydropyridazine-3,6-dione **60** (4 g, 35.69 mmol) dans POCl₃ (66 mL) est portée à 120 °C pendant 5 h. Après refroidissement à t.a., le milieu réactionnel est évaporé à sec, puis extrait dans un mélange DCM:H₂O-glace. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le brut réactionnel est filtré par chromatographie sur colonne (AcOEt 20% dans le DCM). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (4.6 g, 30.78 mmol).

Pf : 69 - 71 °C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8.05 (s, 2H, -H₄ -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 155.9, 131.8

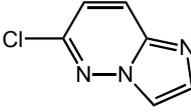
<ul style="list-style-type: none"> 3-amino-6-chloropyridazine 	62
Formule brute : C ₄ H ₄ ClN ₃ Masse molaire : 129.01 g.mol ⁻¹ Rendement : 80% Rf : 0.15 (heptane 25% dans l'AcOEt)	

Dans un ballon scellé, une suspension de **61** (3.5 g, 23.49 mmol) dans l'ammoniac à 30% dans l'eau (35 mL) est portée à 130 °C 7 h. Après refroidissement à t.a., le précipité formé est filtré sous vide et lavé plusieurs fois à l'eau. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'un solide jaune (2.4 g, 18.73 mmol).

Pf : 224 - 226 °C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 6.61 (s l, 2H, -NH₂), 6.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, -H₅), 7.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, -H₄)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 160.3, 144.9, 128.9, 117.5

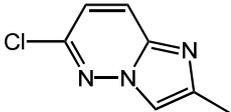
<ul style="list-style-type: none"> 6-chloroimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	63
Formule brute : C ₆ H ₄ ClN ₃ Masse molaire : 153.57 g.mol ⁻¹ Rendement : 68% Rf : 0.20 (heptane 45% dans l'AcOEt)	

Préparé selon la méthode A décrite à la page 181, au départ de **62** (2 g, 15.44 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide vert (1.6 g, 10.47 mmol).

Pf : 113 - 115 °C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 7.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₇), 7.85 (s l, 1H, -H_{2/3}), 8.23 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈), 8.35 (s l, 1H, -H_{2/3})

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 146.3, 137.2, 134.5, 127.7, 118.9, 117.5

<ul style="list-style-type: none"> 6-chloro-2-méthylimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	64
Formule brute : C ₇ H ₆ ClN ₃ Masse molaire : 167.03 g.mol ⁻¹ Rendement : 70% Rf : 0.15 (heptane 50% dans l'AcOEt)	

Préparé selon la méthode B décrite à la page 181, au départ de **62** (200 mg, 1.54 mmol) et de la chloroacétone (270 µL, 3.39 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (182 mg, 1.08 mmol).

Pf : 133 - 135 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.43 (s, 3H, -CH₃), 6.93 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₇), 7.64 (s, 1H, -H₃), 7.71 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₈)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 145.9, 144.9, 137.1, 125.7, 118.0, 114.6, 14.7

HRMS (ESI-TOF) : calculée pour C₇H₇ClN₃ [M+H]⁺ 168.0300; trouvé 168.0324

<ul style="list-style-type: none"> 6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	65
Formule brute : C ₁₂ H ₈ ClN ₃ Masse molaire : 229.04 g.mol ⁻¹ Rendement : 74% Rf : 0.52 (heptane 50% dans l'AcOEt)	

Préparé selon la méthode B décrite à la page 181, au départ de **62** (200 mg, 1.54 mmol) et de la 2-bromoacétophénone (676 mg, 3.40 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide orange (261 mg, 1.14 mmol).

Pf : 202 - 204 °C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 7.35-7.39 (m, 2H, -H₇, -H_{Ar}), 7.47 (appt, *J* = 7.4 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.21 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈), 8.90 (s, 1H, -H₃)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 146.1, 145.5, 137.7, 132.9, 128.8, 128.5, 127.1, 125.7, 119.2, 113.9

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 230.0 + 231.0

<ul style="list-style-type: none"> 3-amino-4-bromo-6-chloropyridazine 	66
Formule brute : C ₄ H ₃ BrClN ₃ Masse molaire : 206.92 g.mol ⁻¹ Rendement : 70% Rf : 0.17 (AcOEt 45% dans l'heptane)	

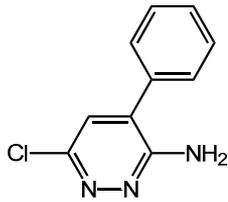
Du Br₂ (1.7 mL, 33.76 mmol) est ajouté au goutte à goutte lent à une suspension de **62** (4.4 g, 33.76 mmol) et de NaHCO₃ (5.7 g, 67.52 mmol) dans le MeOH (109 mL). Le mélange réactionnel est agité 16 h à t.a. puis filtré sous vide. Après évaporation à sec du filtrat, le résidu est extrait dans un mélange AcOEt/solution à 10% de Na₂SO₃ puis lavé avec une solution saturée d'NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt 40% dans le DCM). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide orange (4.9 mg, 23.51 mmol).

Pf : 174 - 176 °C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 6.95 (s l, 2H, -NH₂), 7.98 (s, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158.4, 143.4, 131.3, 114.9

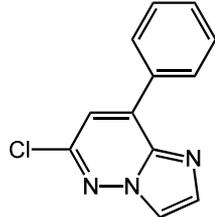
LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 208.0 + 212.0

<ul style="list-style-type: none"> 3-amino-6-chloro-4-phénylpyridazine 	67
Formule brute : C ₁₀ H ₈ ClN ₃ Masse molaire : 205.64 g.mol ⁻¹ Rendement : 67% t_R : 2.18	

Préparé selon la méthode E décrite à la page 182, au départ de **66** (80 mg, 0.38 mmol) et de l'acide phénylboronique (46.8 mg, 0.38 mmol). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt 50% dans le DCM). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (53 mg, 0.26 mmol).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 6.33 (s l, 2H, -NH₂), 7.35 (s, 1H, -H₅), 7.49-7.54 (m, 5H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158.0, 145.8, 133.8, 129.2, 129.1, 128.2 127.5

<ul style="list-style-type: none"> 6-chloro-8-phénylimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	68
Formule brute : C ₁₂ H ₈ ClN ₃ Masse molaire : 229.67 g.mol ⁻¹ Rendement : 68% t_R : 3.20	

Préparé selon la méthode B décrite à la page 181, au départ de **67** (51 mg, 0.25 mmol). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt 40% dans le DCM). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide vert (39 mg, 0.17 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.19 (s, 1H, -H₇), 7.49-7.58 (m, 3H, -H_{Ar}), 7.82 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, -H_{2/3}), 7.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, -H_{2/3}), 8.10-8.15 (m, 2H, -H_{Ar})

<ul style="list-style-type: none"> 6-chloro-3-iodoimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	69
Formule brute : C ₆ H ₃ ClIN ₃ Masse molaire : 278.91 g.mol ⁻¹ Rendement : 83% Rf : 0.18 (AcOEt 45% dans l'heptane)	

Préparé selon la méthode K décrite à la page 184, au départ de **63** (150 mg, 0.98 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide rouge brique (228 mg, 0.81 mmol).

Pf : 139 - 141 °C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 7.40 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₇), 7.95 (s, 1H, -H₂), 8.21 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 147.2, 140.6, 139.7, 127.6, 119.4, 72.5

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 280.0 + 282.0

<ul style="list-style-type: none"> 3-iodo-6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	70
Formule brute : C ₁₃ H ₁₀ IN ₃ O Masse molaire : 350.99 g.mol ⁻¹ Rendement : 71% t_R : 3.63	

Préparé selon la méthode K décrite à la page 184, au départ de **1** (73 mg, 0.32 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide orange (81 mg, 0.23 mmol).

Pf : 164 - 166 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.89 (s, 3H, -OCH₃), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.53 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₇), 7.80 (s, 1H, -H₂), 7.95 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₈), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 161.6, 152.3, 139.7, 132.2, 128.6, 127.4, 125.2, 116.7, 114.6, 68.9, 55.5

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 352.0 + 353.0

<ul style="list-style-type: none"> 3-bromo-6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	71
Formule brute : C ₁₃ H ₁₀ BrN ₃ O Masse molaire : 303.00 g.mol ⁻¹ Rendement : 83% t_R : 3.76	

Préparé selon la méthode K décrite à la page 184, au départ de **1** (120 mg, 0.53 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (135 mg, 0.44 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.89 (s, 3H, -OCH₃), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.50 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₇), 7.75 (s, 1H, -H₂), 7.94 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 160.1, 150.1, 135.8, 129.4, 128.6, 126.3, 123.0, 114.9, 110.9, 55.4

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 306.0 + 307.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-chloro-3-phénylimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	74
Formule brute : C ₁₂ H ₈ ClN ₃ Masse molaire : 229.04 g.mol ⁻¹ Rendement : 77% t_R : 3.37	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **69** (59 mg, 0.21 mmol) et de l'acide phénylboronique (1 éq, 25.7 mg, 0.21 mmol) en présence de 2 éq de Na₂CO₃ à 110 °C 40 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (AcOEt 40% dans le DCM). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (38 mg, 0.16 mmol).

Pf : 82 - 84 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.05 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₇), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.93 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈), 8.00 (s, 1H, -H₂), 8.02-8.05 (m, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 146.8, 138.6, 134.3, 133.5, 128.8, 128.4, 127.7, 127.3, 126.8, 118.1

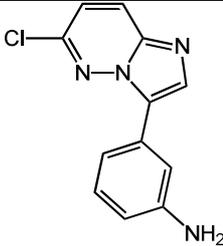
LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 230.0 + 232.0

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3-(6-chloroimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazin-3-yl)phénol 	75
Formule brute : C ₁₂ H ₈ ClN ₃ O Masse molaire : 245.66 g.mol ⁻¹ Rendement : 53% t_R : 3.09	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **69** (100 mg, 0.36 mmol) et de l'acide 3-hydroxyphénylboronique (1 éq, 49 mg, 0.36 mmol) en présence de 2 éq de Na₂CO₃ à 110 °C 40 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (AcOEt 50 à 100% dans l'heptane). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (47 mg, 0.19 mmol).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 6.83 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.42 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₇), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.55 (s, 1H, -H_{Ar}), 8.26 (s, 1H, -H₂), 8.29 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈), 9.68 (s, 1H, -OH)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 157.5, 146.3, 138.5, 136.5, 133.7, 129.8, 128.7, 128.1, 118.4, 117.3, 115.3, 113.1

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3-(6-chloroimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazin-3-yl)aniline 	76
Formule brute : C ₁₂ H ₉ ClN ₄ Masse molaire : 244.68 g.mol ⁻¹ Rendement : 65% t_R : 2.11	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **69** (100 mg, 0.36 mmol) et de l'acide 3-aminophénylboronique (1 éq, 49 mg, 0.36 mmol) en présence de 2 éq de Na₂CO₃ à 110 °C 40 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (AcOEt 50 à 100% dans l'heptane). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (57 mg, 0.23 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.82 (s l, 2H, -NH₂), 6.73 (td, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.06 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₇), 7.29 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.94 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₈), 8.03 (s, 1H, -H₂)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 146.7, 146.6, 133.6, 131.9, 129.7, 127.2, 117.9, 117.3, 115.3, 113.2

<ul style="list-style-type: none"> 3-bromo-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	77
Formule brute : C ₁₁ H ₇ BrN ₄ Masse molaire : 273.99 g.mol ⁻¹ Rendement : 76% t_R : 2.03	

Préparé selon la méthode K décrite à la page 184, au départ de **14** (200 mg, 1.02 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (213 mg, 0.77 mmol).

Pf : 217 - 219 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.57 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₇), 7.85 (s, 1H, -H₂), 7.94 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.07 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₈), 8.81 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 150.7, 149.9, 142.5, 139.3, 135.4, 126.4, 121.1, 115.2, 101.6

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 277.0 + 278.0

<ul style="list-style-type: none"> (<i>E</i>)-6-chloro-3-styrylimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	78
Formule brute : C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ Masse molaire : 255.06 g.mol ⁻¹ Rendement : 63% t_R : 4.12	

Préparé selon la méthode C décrite à la page 181, au départ de **69** (100 mg, 0.36 mmol) et de l'acide *trans*-2-phénylvinylboronique (1 éq, 53 mg, 0.36 mmol) en présence de 2 éq de Na₂CO₃ à 110 °C 40 min. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (AcOEt 50 à 100% dans l'heptane). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (58 mg, 0.23 mmol).

Pf : 125 - 127 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.05 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₇), 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.37-7.43 (m, 3H, -CH -H_{Ar}), 7.54 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, -CH), 7.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.91 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₈), 8.02 (s, 1H, -H₂)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 147.1, 136.9, 134.3, 133.4, 130.5, 128.8, 128.2, 127.0, 126.7, 118.0, 114.1, 112.7

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 256.0 + 258.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxyphényl)-3-(phényléthynyl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazine 	79
Formule brute : C ₂₁ H ₁₅ N ₃ O Masse molaire : 325.36 g.mol ⁻¹ Rendement : 95% t_R : 4.57	

Préparé selon la méthode G (80 °C, 15 min) décrite à la page 183, au départ de **70** (70 mg, 0.20 mmol). Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (heptane 25% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (62 mg, 0.19 mmol).

Pf : 151 - 153 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.19 (s, 1H, -H₂), 7.36-7.62 (m, 3H, -H_{Ar}), 7.46 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₇), 7.57-7.59 (m, 2H, -H_{Ar}), 7.91-7.96 (m, 3H, -H_{Ar}-H₈)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 161.4, 152.0, 138.3, 131.6, 128.7, 128.6, 128.4, 127.8, 125.6, 122.8, 116.6, 114.5, 98.6, 55.4

<ul style="list-style-type: none"> (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(6-chloropyridazin-3-yl)-<i>N,N</i>-diméthylformimidamide 	80
Formule brute : C ₇ H ₉ ClN ₄ Masse molaire : 184.05 g.mol ⁻¹ Rendement : 91% t_R : 0.72	

Préparé selon la méthode L décrite à la page 184, au départ de **62** (400 mg, 3.09 mmol) en 16 h. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (522 mg, 2.83 mmol).

Pf : 119 – 121 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.09 (s, 3H, -NCH₃), 3.12 (s, 3H, -NCH₃), 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, -H₅), 7.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, -H₄), 8.52 (s, 1H, -CH)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 163.1, 155.1, 150.8, 129.2, 125.7, 40.9, 34.7

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 185.0 + 186.0 + 187.0

<ul style="list-style-type: none"> (6-chloroimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazin-3-yl)(phényl)méthanone 	81
Formule brute : C ₁₃ H ₈ ClN ₃ O Masse molaire : 257.04 g.mol ⁻¹ Rendement : 65% t_R : 2.73	

Préparé selon la méthode M décrite à la page 184, au départ de **80** (522 mg, 2.83 mmol) en 16 h. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide orange (475 mg, 1.84 mmol).

Pf : 211 – 213 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.33 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₇), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.65 (td, *J* = 7.3 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.08 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈), 8.20 (s, 1H, -H₂)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 142.4, 142.3, 133.1, 129.4, 128.7, 127.4, 122.6

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 258.0 + 259.0

<ul style="list-style-type: none"> (6-morpholinoimidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazin-3-yl)(phényl)méthanone 	82
Formule brute : C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ Masse molaire : 308.33 g.mol ⁻¹ Rendement : 62% t_R : 2.68	

Un mélange de **81** (100 mg, 0.39 mmol), morpholine (51 µL, 0.58 mmol) et TEA (108 µL, 0.78 mmol) dans l'EtOH (1 mL) est irradié aux micro-ondes 1 h à 150 °C. Après concentration, le résidu est dilué dans l'eau, extrait avec de l'AcOEt et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'un solide jaune (74 mg, 0.24 mmol).

Pf : 205 – 207 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.44 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H, 2x -CH₂), 3.70 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H, 2x -CH₂), 7.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, -H₇), 7.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.1 (s, 1H, -H₂), 8.08 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, -H₈)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 183.3, 155.5, 141.1, 139.2, 132.7, 129.3, 128.9, 126.7, 113.9, 66.1, 46.0

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 309.2

<ul style="list-style-type: none"> phényl(6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-<i>b</i>]pyridazin-3-yl)méthanone 	83
Formule brute : C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O Masse molaire : 300.31 g.mol ⁻¹ Rendement : 49% t_R : 2.33	

Préparé selon la méthode D décrite à la page 182, au départ de **81** (150 mg, 0.58 mmol). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (MeOH 0 à 20% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (86 mg, 0.28 mmol).

Pf : 181 – 183 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.56 (td, *J* = 7.2 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.67 (td, *J* = 7.3 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.81 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₇), 7.96 (m, 4H, -H_{Ar}), 8.24 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, -H₈), 8.28 (s, 1H, -H₂), 8.80 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 183.4, 150.8, 143.5, 142.1, 141.9, 138.5, 132.9, 129.4, 128.7, 126.7, 121.1, 118.2

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 301.0

<ul style="list-style-type: none"> 5-bromoimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine 	86
Formule brute : C ₇ H ₅ BrN ₂ Masse molaire : 197.03 g.mol ⁻¹ Rendement : 78% t_R : 0.77	

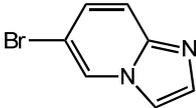
Préparé selon la méthode A décrite à la page 181, au départ de la 2-amino-6-bromopyridine **85** (200 mg, 1.16 mmol). Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (heptane 25% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (179 mg, 0.91 mmol).

Pf : 65 - 67 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.01-7.09 (m, 2H, -H₆ -H₇), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, -H₈), 7.69 (s, 1H, -H_{2/3}), 7.78 (s, 1H, -H_{2/3})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 145.9, 133.5, 124.5, 116.6, 116.1, 114.2, 113.5

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 199.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-bromoimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine 	87
Formule brute : C ₇ H ₅ BrN ₂ Masse molaire : 197.03 g.mol ⁻¹ Rendement : 84% t_R : 0.72	

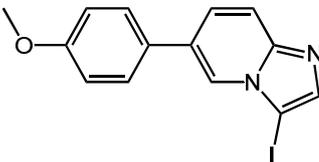
Préparé selon la méthode A décrite à la page 181, au départ de la 2-amino-5-bromopyridine **84** (250 mg, 1.44 mmol). Le brut réactionnel est filtré sur colonne (AcOEt 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (239 mg, 1.21 mmol).

Pf : 74 - 76 °C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 7.32 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H, -H₇), 7.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, -H₈), 7.59 (s, 1H, -H_{2/3}), 7.91 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 133.9, 127.2, 127.0, 117.9, 113.6, 105.7

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 199.0

<ul style="list-style-type: none"> 3-iodo-6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine 	88
Formule brute : C ₁₄ H ₁₁ IN ₂ O Masse molaire : 349.99 g.mol ⁻¹ Rendement : 79% t_R : 3.29	

Préparé selon la méthode K décrite à la page 184, au départ de **38** (798 mg, 3.56 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide orange (991 mg, 2.83 mmol).

Pf : 162 - 164 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.87 (s, 3H, -OCH₃), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.45 (dd, *J* = 9.4 Hz *J* = 1.7 Hz, 1H, -H₇), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.64 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.71 (s, 1H, -H₂), 8.22 (s, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 159.8, 146.9, 140.6, 129.5, 128.3, 127.7, 125.8, 122.7, 117.6, 114.6, 61.1, 55.5

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 351.0

<ul style="list-style-type: none"> 3-(6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridin-3-yl)prop-2-yn-1-ol 	89
<p>Formule brute : C₁₇H₁₄N₂O₂</p> <p>Masse molaire : 278.31 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 83%</p> <p>t_R : 3.07</p>	

Préparé selon la méthode H décrite à la page 183, au départ de **88** (1 g, 2.86 mmol) et de l'alcool propargylique (332 µL, 5.71 mmol). Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (45% heptane dans l'AcOEt à 10% MeOH dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (662 mg, 2.38 mmol).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.87 (q, 2H, -CH₂), 2.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂), 3.52 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H, -CH₂), 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 4.61 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, -NH), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.39 (s, 1H, -H₂), 7.50 (dd, *J* = 9.3 Hz *J* = 1.8 Hz, 1H, -H₇), 7.59 (d, *J* = 9.4 Hz 1H, -H₈), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.45 (s l, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 159.5, 144.0, 131.4, 129.8, 128.4, 125.4, 125.2, 123.8, 120.8, 117.4, 114.9, 60.5, 55.7, 30.7, 19.9

<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-(3-(6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridin-3-yl)prop-2-yn-1-yl)acétamide 	90
<p>Formule brute : C₁₉H₁₇N₃O₂</p> <p>Masse molaire : 319.36 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 61%</p> <p>t_R : 3.08</p>	

Préparé selon la méthode H décrite à la page 183, au départ de **88** (100 mg, 0.29 mmol) et de l'*N*-(prop-2-yn-1-yl)acétamide (55 µL, 0.57 mmol). Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (MeOH 0 à 10% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (56 mg, 0.17 mmol).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.88 (s, 3H, -CH₃), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 4.28 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, -CH₂), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.69-7.76 (m, 4H, -H₇-H₈-H_{Ar}), 7.89 (s, 1H, -H₂), 8.47 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, -NH), 8.55 (s, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 169.6, 145.9, 144.5, 138.2, 128.6, 126.7, 121.6, 117.8, 115.1, 98.4, 96.6, 55.8, 29.8, 22.9

<ul style="list-style-type: none"> 3-(6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridin-3-yl)propyl méthanesulfonate 	91
Formule brute : C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄ S Masse molaire : 360.43 g.mol ⁻¹ Rendement : 88% t_R : 3.07	

A une solution de **44** (190 mg, 0.67 mmol) dans le DCM anh. (8 mL) refroidie à 0 °C, sont ajoutés au goutte à goutte de la TEA (140 µL, 1.01 mmol) et du chlorure de mésyle (62 µL, 0.80 mmol). Le mélange réactionnel est agité 2 h à t.a. puis concentré. Le résidu est dilué dans l'eau froide et est extrait avec de l'AcOEt. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une huile verte (213 mg, 0.59 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.26 (q, *J* = 7.8 Hz, *J* = 6.0 Hz, 2H, -CH₂), 3.02 (s, 3H, -CH₃), 3.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, -CH₂), 3.87 (s, 3H, -OCH₃), 4.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, -CH₂), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.41 (dd, *J* = 9.3 Hz *J* = 1.8 Hz, 1H, -H₇), 7.46 (s l, 1H, -H₂), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.66 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, -H₈), 8.01 (s l, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 159.6, 132.1, 131.5, 129.9, 128.5, 128.2, 126.7, 124.6, 119.4, 117.8, 114.6, 68.7, 55.4, 37.5, 26.9, 20.1

<ul style="list-style-type: none"> (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(5-bromopyridin-2-yl)-<i>N,N</i>-diméthylformimidamide 	92
Formule brute : C ₈ H ₁₀ BrN ₃ Masse molaire : 228.09 g.mol ⁻¹ Rendement : 98% t_R : 1.62	

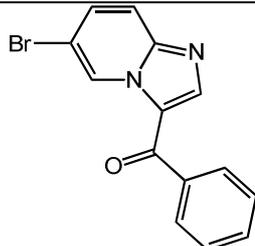
Préparé selon la méthode L décrite à la page 184, au départ de la 2-amino-5-bromopyridine **84** (1 g, 5.78 mmol) en 16 h. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (1.29 g, 5.64 mmol).

Pf : 85 – 87 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.08 (s, 3H, -NCH₃), 3.09 (s, 3H, -NCH₃), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, -H₃), 7.60 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, -H₄), 8.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, -H₆), 8.38 (s, 1H, -CH)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 160.8, 155.4, 148.8, 140.1, 119.3, 113.0, 40.8, 34.7

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 230.0

<ul style="list-style-type: none"> ▪ (6-bromoimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)(phényl)méthanone 	93
Formule brute : C ₁₄ H ₉ BrN ₂ O Masse molaire : 301.14 g.mol ⁻¹ Rendement : 52% t_R : 3.53	

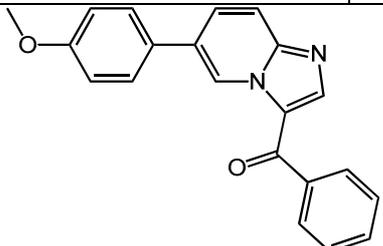
Préparé selon la méthode M décrite à la page 184, au départ de **92** (1.2 g, 5.26 mmol) en 16 h. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt 100%). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide orange (820 mg, 2.72 mmol).

P_f : 146 – 148 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.62-7.67 (m, 2H, -H₇ -H_{Ar}), 7.72 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₈), 7.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.22 (s, 1H, -H₂), 9.96 (s, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 184.8, 145.4, 138.9, 132.8, 132.4, 129.1, 128.8, 128.7, 118.3, 110.1

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 303.0

<ul style="list-style-type: none"> ▪ (6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)(phényl)méthanone 	94
Formule brute : C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₂ Masse molaire : 328.36 g.mol ⁻¹ Rendement : quant. t_R : 3.92	

Préparé selon la méthode F décrite à la page 182, au départ de **93** (150 mg, 0.49 mmol). Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (AcOEt 65 à 100% dans l'heptane). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (163 mg, 0.49 mmol).

P_f : 144 – 146 °C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.93-8.03 (m, 2H, -H₇ -H₈), 8.27 (s, 1H, -H₂), 9.83 (s, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 183.7, 159.5, 147.4, 145.5, 138.7, 132.1, 129.7, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 124.5, 123.1, 117.4, 114.8, 55.3

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 329.1

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3-bromo-6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine 	95
Formule brute : C ₁₄ H ₁₁ BrN ₂ O Masse molaire : 303.15 g.mol ⁻¹ Rendement : 79% t_R : 3.30	

Préparé selon la méthode K décrite à la page 184, au départ de **38** (350 mg, 1.56 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (376 mg, 1.24 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.44 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₇), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.62 (s, 1H, -H₂), 7.65 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₈), 8.18 (s, 1H, -H₅)

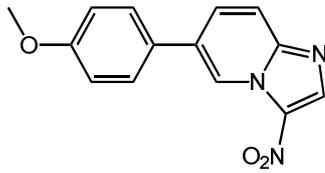
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 159.8, 145.1, 133.9, 129.4, 128.2, 127.5, 125.4, 120.3, 117.7, 114.6, 95.1, 55.4

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-(4-méthoxyphényl)pyridin-2-amine 	102
Formule brute : C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O Masse molaire : 200.24 g.mol ⁻¹ Rendement : 93% t_R : 2.52	

Préparé selon la méthode E décrite à la page 182, au départ de la 2-amino-5-bromopyridine **84** (500 mg, 2.89 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1 éq, 439.2 mg, 2.89 mmol) en présence de 2 éq de K₂CO₃ à 105 °C 20 h. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (heptane 25% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (536 mg, 2.68 mmol).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*) : δ 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 5.95 (s, 2H, -NH₂), 6.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, -H₃), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.63 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, -H₄), 8.16 (s, 1H, -H₆)

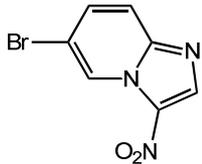
¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*) : δ 159.2, 158.5, 145.6, 135.5, 131.1, 126.9, 124.3, 114.8, 108.4, 55.6

<ul style="list-style-type: none"> 6-(4-méthoxyphényl)-3-nitroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine 	103
<p>Formule brute : C₁₄H₁₁N₃O₃</p> <p>Masse molaire : 269.26 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 75%</p> <p>t_R : 4.07</p>	

Dans un tube micro-ondes sous argon sont introduits, **105** (100 mg, 0.41 mmol), l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.2 éq, 75.3 mg, 0.49 mmol), du K₂CO₃ (1.5 éq, 85.6 mg, 0.62 mmol) et du Pd(PPh₃)₄ (5 mol%). Après un premier dégazage, le tube est scellé et un mélange toluène:EtOH:H₂O (3:1:1, 2.6 mL) est ajouté. Un second dégazage est effectué, puis le mélange réactionnel est porté à 110 °C 2 h. Après concentration, le résidu est dilué dans l'eau et extrait avec de l'AcOEt deux fois. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (heptane 40% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (83 mg, 0.31 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.89 (s, 3H, -OCH₃), 7.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.85 (dd, *J* = 9.2 Hz *J* = 1.8 Hz, 1H, -H₇), 7.90 (dd, *J* = 9.3 Hz *J* = 0.9 Hz, 1H, -H₈), 8.64 (s, 1H, -H₂), 9.56 (s l, 1H, -H₅)

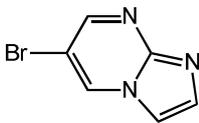
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 138.8, 130.7, 128.5, 124.0, 118.5, 114.9, 55.5

<ul style="list-style-type: none"> 6-bromo-3-nitroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine 	105
<p>Formule brute : C₇H₄BrN₃O₂</p> <p>Masse molaire : 242.03 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 90%</p> <p>t_R : 3.28</p>	

A une solution de **87** (700 mg, 3.55 mmol) dans l'H₂SO₄ concentré (4 mL) refroidie à 0 °C, est ajouté de l'HNO₃ (3.25 éq., 800 µL, 11.55 mmol) au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à t.a. 20 min puis est dilué dans l'eau glacé et extrait avec de l'AcOEt deux fois. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (771 mg, 3.19 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.71 (dd, *J* = 9.4 Hz *J* = 1.9 Hz, 1H, -H₇), 7.75 (dd, *J* = 9.4 Hz *J* = 0.9 Hz, 1H, -H₈), 8.60 (s, 1H, -H₂), 9.57 (s l, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 133.9, 128.2, 117.9, 107.3

<ul style="list-style-type: none"> 6-bromoimidazo[1,2-<i>a</i>]pyrimidine 	122
Formule brute : C ₆ H ₄ BrN ₃ Masse molaire : 198.02 g.mol ⁻¹ Rendement : 66% t_R : 0.55	

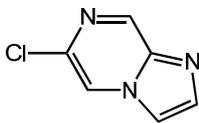
Préparé selon la méthode A décrite à la page 181, au départ de la 2-amino-5-bromopyrimidine **120** (250 mg, 1.44 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (189 mg, 0.95 mmol).

Pf : 183 - 185°C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 7.76 (s, 1H, -H_{2/3}), 7.87 (s, 1H, -H_{2/3}), 8.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, -H₅), 9.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, -H₇)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 150.1, 148.8, 135.3, 134.9, 112.2, 105.3

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 200.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-chloroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyrazine 	123
Formule brute : C ₆ H ₄ ClN ₃ Masse molaire : 153.01 g.mol ⁻¹ Rendement : 86% t_R : 1.85	

Préparé selon la méthode A décrite à la page 181, au départ de la 2-amino-5-chloropyrazine **121** (100 mg, 0.77 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide orange (102 mg, 0.66 mmol).

Pf : 126 - 128°C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.72 (s, 1H, -H₈), 7.87 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, -H_{2/3}), 8.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, -H_{2/3}), 8.93 (s, 1H, -H₅)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 142.6, 139.9, 137.3, 134.8, 116.6, 114.0

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 154.0 + 155.0

<ul style="list-style-type: none"> 5-(4-méthoxyphényl)pyrimidin-2-amine 	124
Formule brute : C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O Masse molaire : 201.22 g.mol ⁻¹ Rendement : 74% t_R : 2.15	

Préparé selon la méthode E décrite à la page 182, au départ de la 2-amino-5-bromopyrimidine **120** (150 mg, 0.86 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1 éq, 131 mg, 0.86 mmol) en présence de 2 éq de K₂CO₃ à 105 °C 20 h. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (heptane 25% dans l'AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (129 mg, 0.64 mmol).

Pf : 183 - 185 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 5.08 (s l, 2H, -NH₂), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.49 (s, 2H, -H₄ -H₆)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 161.9, 159.4, 156.1, 127.8, 127.2, 124.9, 114.6, 55.4

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 202.1

<ul style="list-style-type: none"> (E)-N'-(5-(4-méthoxyphényl)pyrimidin-2-yl)-N,N-diméthylformimidamide 	125
Formule brute : C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O Masse molaire : 256.30 g.mol ⁻¹ Rendement : 96% t_R : 2.08	

Préparé selon la méthode L décrite à la page 184, au départ de **124** (120 mg, 0.59 mmol) en 2 h. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (146 mg, 0.57 mmol).

Pf : 164 - 166 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.16 (s, 3H, -NCH₃), 3.19 (s, 3H, -NCH₃), 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.69 (s, 1H, -CH -H₄ -H₆)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 165.5, 159.6, 157.8, 155.8, 127.7, 127.4, 114.7, 55.4, 41.0, 35.1

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 257.1

<ul style="list-style-type: none"> ▪ (6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyrimidin-3-yl)(phényl)méthanone 	126
<p>Formule brute : C₂₀H₁₅N₃O₂</p> <p>Masse molaire : 329.35 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 73%</p> <p>t_R : 3.66</p>	

Préparé selon la méthode M décrite à la page 184, au départ de **125** (141 mg, 0.55 mmol). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt 50 à 75% dans l'heptane). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (132 mg, 0.40 mmol).

Pf : 175 – 177 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.90 (s, 3H, -OCH₃), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.55-7.65 (m, 5H, -H_{Ar}), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.41 (s, 1H, -H₂), 9.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, -H_{5/7}), 10.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, -H_{5/7})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 185.5, 160.5, 153.5, 146.7, 138.4, 132.7, 132.5, 128.9, 128.8, 128.5, 125.7, 125.6, 115.1, 55.5

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 330.1

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6-bromo-4-chloroquinoline 	129
<p>Formule brute : C₉H₅BrClN</p> <p>Masse molaire : 240.93 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 67%</p> <p>t_R : 4.51</p>	

Une solution de 6-bromoquinolin-4-ol **128** (200 mg, 0.89 mmol) dans POCl₃ (2.5 mL) est portée à 120 °C 5 h. Après refroidissement à t.a., le milieu réactionnel est évaporé à sec, puis extrait dans un mélange DCM:H₂O-glace. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le brut réactionnel est filtré par chromatographie sur colonne (100% AcOEt). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (145 mg, 0.60 mmol).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 7.83 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, -H₃), 7.99-8.07 (m, 2H, -H₇-H₈), 8.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, -H₅), 8.88 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, -H₂)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 151.1, 147.2, 140.1, 133.9, 131.8, 126.8, 125.6, 122.5, 121.5

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 242.0 + 244.0

<ul style="list-style-type: none"> 4-chloro-6-(4-méthoxyphényl)quinoline 	130a
Formule brute : C ₁₆ H ₁₂ ClNO Masse molaire : 269.73 g.mol ⁻¹ Rendement : 63% t_R : 4.90	

Préparé selon la méthode F décrite à la page 182, au départ de **129** (60 mg, 0.25 mmol). Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (AcOEt 45% dans l'heptane). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (42 mg, 0.16 mmol).

Pf : 107 - 109 °C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.78-7.82 (m, 3H, -H_{Ar}-H₃), 8.16-8.18 (m, 2H, -H₇-H₈), 8.30 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, -H₅), 8.82 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, -H₂)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 159.6, 150.1, 147.7, 141.1, 139.4, 131.2, 130.2, 129.7, 128.5, 125.9, 122.0, 119.6, 114.7, 55.3

<ul style="list-style-type: none"> 2-((6-chloropyridazin-3-yl)amino)éthan-1-ol 	131
Formule brute : C ₆ H ₈ ClN ₃ O Masse molaire : 173.60 g.mol ⁻¹ Rendement : 90% t_R : 0.75	

A une solution de 3,6-dichloropyridazine **61** (500 mg, 3.26 mmol) dans le *n*-BuOH (6.2 mL) est ajouté de l'éthanolamine (786 µL, 13.02 mmol). Le mélange réactionnel est porté à 100 °C 5 h puis est concentré. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (EtOH 10% dans le DCM). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (508 mg, 2.92 mmol).

Pf : 135 - 137 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.38 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H, -CH₂), 3.56 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H, -CH₂), 4.76 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, -OH), 6.94 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₅), 7.11 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, -NH), 7.34 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, -H₄)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158.9, 145.5, 128.9, 118.9, 59.8, 44.0

<ul style="list-style-type: none"> 2-((6-chloropyridazin-3-yl)amino)propan-1-ol 	132
Formule brute : C ₇ H ₁₀ ClN ₃ O Masse molaire : 187.63 g.mol ⁻¹ Rendement : 35% t_R : 0.98	

A une solution de 3,6-dichloropyridazine **61** (200 mg, 1.30 mmol) dans le *n*-BuOH (2.5 mL) est ajouté du DL-alaninol (415 µL, 5.21 mmol). Le mélange réactionnel est porté à 100 °C 5 h puis est concentré. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (EtOH 10% dans le DCM). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (85 mg, 0.45 mmol).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, -CH₃), 3.33-3.39 (m, 1H, -CH), 3.46-3.51 (m, 1H, -CH), 3.98-4.04 (m, 1H, -CH), 4.76 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, -OH), 6.88-6.92 (m, 2H, -NH -H₅), 7.33 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₄)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158.6, 145.3, 128.9, 119.0, 64.5, 48.5, 17.5

<ul style="list-style-type: none"> 3-((6-chloropyridazin-3-yl)amino)propan-1-ol 	133
Formule brute : C ₇ H ₁₀ ClN ₃ O Masse molaire : 187.63 g.mol ⁻¹ Rendement : 92% t_R : 1.00	

A une solution de 3,6-dichloropyridazine **61** (500 mg, 3.26 mmol) dans le *n*-BuOH (6.2 mL) est ajouté du 3-aminopropanol (996 µL, 13.02 mmol). Le mélange réactionnel est porté à 100 °C 5 h puis est concentré. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (EtOH 10% dans le DCM). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (565 mg, 3.01 mmol).

Pf : 133 - 135 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.67-1.73 (m, 2H, -CH₂), 3.31-3.36 (m, 2H, -CH₂), 4.48 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂), 4.49 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, -OH), 6.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, -H₅), 7.06 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, -NH), 7.33 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, -H₄)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158.9, 145.4, 128.9, 118.6, 58.9, 38.5, 32.2

<ul style="list-style-type: none"> 2-((6-(4-méthoxyphényl)pyridazin-3-yl)amino)éthan-1-ol 	134
<p>Formule brute : C₁₃H₁₅N₃O₂</p> <p>Masse molaire : 245.28 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 85%</p> <p>t_R : 2.47</p>	

Préparé selon la méthode E décrite à la page 182, au départ de **131** (150 mg, 0.86 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.5 éq, 197 mg, 1.29 mmol) en présence de 2.5 éq de K₂CO₃ à 105 °C 8 h. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (181 mg, 0.74 mmol).

Pf : 175 - 177 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.47 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H, -CH₂), 3.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, -CH₂), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 4.81 (s l, 1H, -OH), 6.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, -NH), 6.91 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, -H₅), 7.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.74 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₄), 7.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 160.0, 158.4, 149.9, 130.1, 127.1, 124.9, 115.6, 114.6, 60.3, 55.7, 44.1

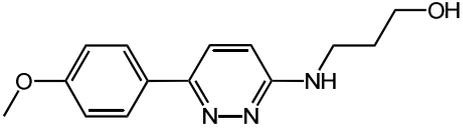
<ul style="list-style-type: none"> 2-((6-(4-méthoxyphényl)pyridazin-3-yl)amino)propan-1-ol 	135
<p>Formule brute : C₁₄H₁₇N₃O₂</p> <p>Masse molaire : 259.30 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 72%</p> <p>t_R : 2.53</p>	

Préparé selon la méthode E décrite à la page 182, au départ de **132** (70 mg, 0.37 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.5 éq, 85 mg, 0.56 mmol) en présence de 2.5 éq de K₂CO₃ à 105 °C 8 h. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (70 mg, 0.27 mmol).

Pf : 158 - 160 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, -CH₃), 3.37-3.41 (m, 1H, -CH), 3.52-3.56 (m, 1H, -CH), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 4.08-4.14 (m, 1H, -CH), 4.81 (s l, 1H, -OH), 6.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, -NH), 6.88 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₅), 7.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.73 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₄), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 159.9, 157.9, 149.8, 130.1, 127.1, 127.0, 124.9, 115.7, 114.6, 64.9, 55.7, 48.5, 17.8

<p>▪ 3-((6-(4-méthoxyphényl)pyridazin-3-yl)amino)propan-1-ol</p>	<p>136</p>
<p>Formule brute : C₁₄H₁₇N₃O₂ Masse molaire : 259.30 g.mol⁻¹ Rendement : 84% t_R : 2.52</p>	

Préparé selon la méthode E décrite à la page 182, au départ de **133** (150 mg, 0.80 mmol) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (1.5 éq, 182 mg, 1.20 mmol) en présence de 2.5 éq de K₂CO₃ à 105 °C 8 h. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (174 mg, 0.67 mmol).

Pf : 140 - 142 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.72-1.78 (m, 2H, -CH₂), 3.43 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, -CH₂), 3.51 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 4.57 (s l, 1H, -OH), 6.83-6.87 (m, 2H, -NH -H₅), 7.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.74 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, -H₄), 7.91 (d, , *J* = 8.8 Hz, 2H, -H_{Ar})

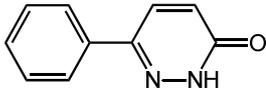
¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 160.0, 158.4, 149.8, 130.1, 127.0, 124.9, 115.3, 114.6, 59.0, 55.7, 38.5, 32.6

Procédure générale pour la réaction d'Ullmann associée avec CuI et *iso*-butyrylcyclohexanone : méthode O (composés 160, 173-176).

Dans un tube micro-ondes préalablement flambé et mis sous argon sont introduits, la 3-iodo-6-phénylpyridazine **148** (1 éq, 1 mmol), du Cs₂CO₃ (2 éq., 2 mmol), du CuI (5 mol%) et l'*iso*-butyrylcyclohexanone (10 mol%). Après un premier dégazage, du DMF anh. (1 mL) est ajouté suivi d'un dérivé d'aminoalcool (1.2 éq., 1.2 mmol). Le tube est scellé et un second dégazage est effectué pendant 2-3 min. Le mélange réactionnel est porté à 70 °C 8 h puis est refroidi à t.a. Après concentration, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (EtOH 20% dans le DCM).

Procédure générale pour les réactions de substitutions nucléophiles aromatiques (S_NAr) : méthode P (composés 210 et 211)

A une solution d'hétérocycle (1.1 éq., 1.1 mmol) dans le DMF anh. (990 µL) est ajouté du K₂CO₃ (1.2 éq., 1.2 mmol). Après 5 min d'agitation à TA, **204** (1 éq, 1 mmol) est ajouté puis le mélange réactionnel est agité à 50 °C 6 h. Après concentration, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane 45% dans l'AcOEt).

<ul style="list-style-type: none"> 6-phénylpyridazin-3(2H)-one 	143
Formule brute : C ₁₀ H ₈ N ₂ O Masse molaire : 172,18 g.mol ⁻¹ Rendement : 74% t_R : 2.42	

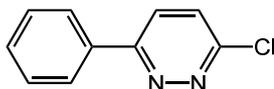
A une solution d'acide glyoxylique monohydrate (5.0 g, 54.32 mmol) dans l'eau (20 mL), sont ajoutés 19.6 g (163 mmol) d'acétophénone. Le mélange réactionnel est chauffé 2 h à reflux puis est refroidi à t.a. Le milieu est dilué dans 20 mL d'eau auxquels sont ajoutés 4 mL d'ammoniaque à 30%. La solution est extraite quatre fois avec du DCM. De l'hydrazine monohydrate (2.8 mL, 54.32 mmol) est additionnée à la phase aqueuse récupérée et le mélange réactionnel est porté à 100 °C 4 h. Après refroidissement à t.a., le mélange réactionnel est filtré sous vide. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'un solide blanc (6.9 g, 40.07 mmol).

Pf : 203 - 205 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 7.00 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, -H₄), 7.42-7.51 (m, 3H -H_{Ar}), 7.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, -H_{Ar}), 8.03 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, -H₅), 13.20 (s, 1H, -NH)

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 160.7, 144.2, 135.1, 131.9, 130.6, 129.6, 129.4, 126.1

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 173.0

<ul style="list-style-type: none"> 3-chloro-6-phénylpyridazine 	144
Formule brute : C ₁₀ H ₇ ClN ₂ Masse molaire : 190.03 g.mol ⁻¹ Rendement : quant. t_R : 2.71	

Une suspension de **143** (3.0 g, 17.42 mmol) dans du POCl₃ (16 mL) est portée à 80 °C 2 h. Après refroidissement à t.a., le milieu réactionnel est évaporé à sec puis extrait dans un mélange DCM/H₂O-glace. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le brut réactionnel est filtré sur silice (AcOEt 45% dans l'heptane). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (3.3 g, 17.31 mmol).

Pf : 160 - 162 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.52-7.54 (m, 3H -H_{Ar}), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, -H₄), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, -H₅), 8.03-8.05 (m, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 158.6, 155.6, 135.1, 130.5, 129.2, 128.5, 127.1, 126.2

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 191.0 + 192.0

<ul style="list-style-type: none"> 6-phényl-<i>N</i>-(3-phénylpropyl)pyridazin-3-amine 	152
Formule brute : C ₁₉ H ₁₉ N ₃ Masse molaire : 289.37 g.mol ⁻¹ Rendement : 80% t_R : 8.85	

Dans un tube micro-ondes préalablement flambé et mis sous argon, sont ajoutés **144** (50 mg, 0.26 mmol), le Cs₂CO₃ (129.5 mg, 0.39 mmol), le Pd(OAc)₂ (2.9 mg, 0.01 mmol) et le JosiPhos (7.3 mg, 0.01 mmol). Après un premier dégazage, le DMF anh. (525 µL) et la phénylpropylamine (45 µL, 0.31 mmol) sont ajoutés. Le tube est scellé et un second dégazage est effectué. Le mélange réactionnel est porté à 75 °C 24 h. Après évaporation à sec, le résidu est dilué dans l'eau et extrait deux fois avec de l'AcOEt. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (AcOEt 30% dans l'heptane). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (61 mg, 0.21 mmol).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.91 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, -CH₂), 2.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, -CH₂), 3.39 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, -CH₂), 6.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, -H₄), 7.01 (t l, *J* = 5.6 Hz, 1H, -NH), 7.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.23-7.31 (m, 4H, -H_{Ar}), 7.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.79 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₅), 7.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, -H_{Ar})

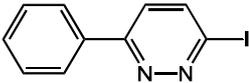
¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158.1, 149.5, 141.8, 137.1, 128.7, 128.3, 128.2, 125.7, 125.2, 124.8, 114.7, 40.4, 32.7, 30.5

<ul style="list-style-type: none"> 6-phényl-<i>N</i>-(3-phénylpropyl)-<i>N</i>-(6-phénylpyridazin-3-yl)pyridazin-3-amine 	153
Formule brute : C ₂₉ H ₂₅ N ₅ Masse molaire : 443.54 g.mol ⁻¹ Rendement : 6% t_R : 12.98	

Issu de l'expérience pour obtenir **152**. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (7 mg, 0.01 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.18-2.26 (m, 2H, -CH₂), 2.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, -CH₂), 4.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂), 7.14-7.27 (m, 6H, -H_{Ar}), 7.42-7.52 (m, 8H, -H_{Ar}), 7.73 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, -H₅), 8.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 157.6, 154.9, 141.6, 136.3, 129.7, 129.2, 128.6, 126.7, 126.1, 125.3, 119.9, 48.6, 33.3, 29.6

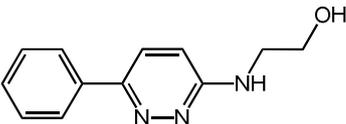
<ul style="list-style-type: none"> 3-iodo-6-phénylpyridazine 	148
Formule brute : C ₁₀ H ₇ IN ₂ Masse molaire : 282.08 g.mol ⁻¹ Rendement : 88% t_R : 3.50	

A une solution de **144** (3.0 g, 15.74 mmol) dans MeCN (40 mL), sont ajoutés du NaI (7.1 g, 47.21 mmol) et du TMSCl (2.0 mL, 15.74 mmol). Le mélange réactionnel est porté à 90 °C 3 h. Après concentration, le résidu est dilué dans l'eau puis extrait avec de l'AcOEt. La phase organique est lavée une fois avec une solution saturée de NaHCO₃ puis avec une solution saturée de NaCl avant d'être séchée sur Na₂SO₄. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie (AcOEt 30% dans l'heptane). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (3.9 g, 13.8 mmol).

Pf : 172 - 174 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.51-7.55 (m, 4H, -H₄ -H_{Ar}), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, -H₅), 8.03-8.05 (m, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) : δ 137.4, 135.3, 130.5, 129.1, 126.9, 124.9, 123.4

<ul style="list-style-type: none"> 2-((6-phénylpyridazin-3-yl)amino)éthanol 	160
Formule brute : C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O Masse molaire : 215.25 g.mol ⁻¹ Rendement : 74% t_R : 2.69	

Préparé selon la méthode O décrite à la page 241, au départ de **148** (100 mg, 0.35 mmol) et de l'éthanolamine (25.7 µL, 0.42 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune pâle (56 mg, 0.26 mmol).

Pf : 164 - 166 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3.49 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H, -CH₂), 3.62 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H, -CH₂), 4.80 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, -NH), 6.94-6.98 (m, 2H, -H₄ -OH), 7.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.80 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₅), 7.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158.7, 150.1, 137.5, 129.2, 128.7, 125.8, 125.3, 115.4, 60.2, 44.1

LC/MS (ESI) : [M+H]⁺ 216.1

<ul style="list-style-type: none"> ▪ (S)-2-((6-phénylpyridazin-3-yl)amino)propan-1-ol 	174
Formule brute : C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O Masse molaire : 229.28 g.mol ⁻¹ Rendement : 77% t_R : 2.77	

Préparé selon la méthode O décrite à la page 241, au départ de **148** (50 mg, 0.18 mmol) et du L-alanilol (16.6 µL, 0.21 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune pâle (31 mg, 0.14 mmol).

Pf : 149 - 151 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, -CH₃), 3.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, -OH), 3.40 (dd, *J* = 10.5 Hz *J* = 5.9 Hz, 1H, -CH), 3.54 (dd, *J* = 10.5 Hz *J* = 5.0 Hz, 1H, -CH), 4.10-4.16 (m, 1H, -CH), 6.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, -NH), 6.92 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₄), 7.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, -H₅), 7.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158.2, 149.9, 137.5, 129.2, 128.7, 125.7, 125.4, 115.7, 64.8, 48.5, 17.8

HRMS (ESI-TOF) : calculée pour C₁₃H₁₆N₃O [M+H]⁺ 230.1288; trouvé 230.1316

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-((6-phénylpyridazin-3-yl)amino)propan-1-ol 	175
Formule brute : C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O Masse molaire : 229.28 g.mol ⁻¹ Rendement : 70% t_R : 2.78	

Préparé selon la méthode O décrite à la page 241, au départ de **148** (100 mg, 0.35 mmol) et du DL-alanilol (33.9 µL, 0.42 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune pâle (56 mg, 0.25 mmol).

Pf : 149 - 151 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, -CH₃), 3.39-3.43 (m, 1H, -CH), 3.52-3.56 (m, 1H, -CH), 4.14 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, -CH), 4.80 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, -OH), 6.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, -NH), 6.91 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₄), 7.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, -H₅), 7.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158.3, 149.9, 137.6, 129.2, 128.7, 125.7, 125.3, 115.5, 64.9, 48.5, 17.8

HRMS (ESI-TOF) : calculée pour C₁₃H₁₆N₃O [M+H]⁺ 230.1288; trouvé 230.1293

<ul style="list-style-type: none"> ▪ (R)-2-((6-phénylpyridazin-3-yl)amino)propan-1-ol 		176
Formule brute : C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O Masse molaire : 229.28 g.mol ⁻¹ Rendement : 63% t_R : 2.78		

Préparé selon la méthode O décrite à la page 241, au départ de **148** (150 mg, 0.53 mmol) et du D-alanilol (50.8 μ L, 0.64 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune pâle (77 mg, 0.34 mmol).

Pf : 149 - 151 °C

¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, -CH₃), 3.60-3.71 (m, 2H, -CH₂), 4.17-4.22 (m, 1H, -CH), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, -H₄), 7.37-7.46 (m, 3H, -H_{Ar}), 7.70 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, -H₅), 7.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, MeOD-*d*₄) : δ 158.0, 150.9, 136.8, 128.5, 128.4, 126.1, 125.7, 116.5, 65.1, 48.4, 16.1

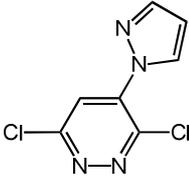
HRMS (ESI-TOF) : calculée pour C₁₃H₁₆N₃O [M+H]⁺ 230.1288; trouvé 230.1286

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3-phényl-2-((6-phénylpyridazin-3-yl)amino)propan-1-ol 		177
Formule brute : C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O Masse molaire : 305.37 g.mol ⁻¹ Rendement : 51 % t_R : 3.23		

Préparé selon la méthode O décrite à la page 241, au départ de **148** (50 mg, 0.18 mmol) et du DL-phenylglycinol (32.8 mL, 0.21 mmol). Le produit attendu est isolé sous la forme d'une huile jaune (28 mg, 0.09 mmol).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 2.83 (dd, *J* = 13.7 Hz *J* = 7.7 Hz, 1H, -CH), 2.98 (dd, *J* = 13.7 Hz *J* = 6.0 Hz, 1H, -CH), 3.47-3.55 (m, 2H, -CH₂), 4.33 (s l, 1H, -OH), 4.89 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, -CH), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, -NH), 6.92 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, -H₄), 7.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.25-7.32 (m, 4H, -H_{Ar}), 7.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -H_{Ar}), 7.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, -H₅), 7.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 158.3, 150.0, 139.9, 137.5, 129.6, 129.2, 128.7, 128.6, 126.4, 125.8, 125.4, 115.7, 62.5, 54.3, 37.2

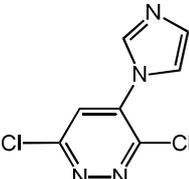
<ul style="list-style-type: none"> 3,6-dichloro-4-(1H-pyrazol-1-yl)pyridazine 		211
<p>Formule brute : C₇H₄Cl₂N₄</p> <p>Masse molaire : 215.04 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 60%</p> <p>t_R : 3.11</p>		

Préparé selon la méthode P décrite à la page 241, au départ de **204** (100 mg, 0.54 mmol) et du pyrazole (1 éq., 37.1 mg, 0.54 mmol) en présence de 1.2 éq. de K₂CO₃ à t.a. 1 h. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (70 mg, 0.32 mmol).

Pf : 133 - 135 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 6.62 (dd, *J* = 2.9 Hz *J* = 1.8 Hz, 1H, -H_{Ar}), 7.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, -H_{Ar}), 8.11 (s, 1H, -H₅), 8.53 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 Hz, CDCl₃) : δ 156.6, 146.0, 144.3, 138.8, 130.9, 122.3, 109.9

<ul style="list-style-type: none"> 3,6-dichloro-4-(1H-imidazol-1-yl)pyridazine 		212
<p>Formule brute : C₇H₄Cl₂N₄</p> <p>Masse molaire : 215.04 g.mol⁻¹</p> <p>Rendement : 67%</p> <p>t_R : 1.64</p>		

Préparé selon la méthode P décrite à la page 241, au départ de **204** (80 mg, 0.44 mmol) et de l'imidazole (1.1 éq., 32.7 mg, 0.48 mmol) en présence de 1.2 éq. de K₂CO₃ à t.a. 12 h. Le produit attendu est isolé sous la forme d'une huile incolore (63 mg, 0.29 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.27 (d l, 1H, -H_{Ar}), 7.36 (s l, 1H, -H_{Ar}), 7.58 (s, 1H, -H₅), 7.98 (s l, 1H, -H_{Ar})

¹³C RMN (101 Hz, CDCl₃) : δ 156.4, 149.9, 136.9, 136.7, 131.5, 124.0, 119.3

REFERENCES

Références

- (1a) Cohen, P. Protein Kinases--the Major Drug Targets of the Twenty-First Century? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 309–315.
- (1b) Overington, J. P.; Al-Lazikani, B.; Hopkins, A. L. How Many Drug Targets Are There? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 993–996.
- (2) Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. The Protein Kinase Complement of the Human Kinome *Science* **2002**, *298*, 1912–1934
- (3) Hanks, S. K.; Hunter, T. The Eukaryotic Protein Kinase Superfamily: (Catalytic) Domain Structure and Classification. *FASEB* **1995**, *9*, 576–596.
- (4) www.kinase.com
- (5) Chico, L. K.; Van Eldik, L. J.; Watterson, D. M. Targeting Protein Kinases in Central Nervous System Disorders. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 892–909.
- (6) Kim, C.; Xuong, N.-H.; Taylor, S. S. Crystal Structure of a Complex Between the Catalytic and Regulatory (RI α) Subunits of PKA *Science* **2005**, *307*, 690–696.
- (7) Kornev, A. P.; Haste, N. M.; Taylor, S. S.; Eyck, L. F. Ten. Surface Comparison of Active and Inactive Protein Kinases Identifies a Conserved Activation Mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, *103*, 17783–17788.
- (8) Zuccotto, F.; Ardini, E.; Casale, E.; Angiolini, M. Through the “Gatekeeper Door”: Exploiting the Active Kinase Conformation. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2681–2694.
- (9) Manning, G.; Plowman, G. D.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. Evolution of Protein Kinase Signaling from Yeast to Man. *Trends Biochem. Sci.* **2002**, *27*, 514–520.
- (10a) Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Mett, H.; Lydon, N. B.; Meyer, T.; Müller, M.; Druker, B. J. Inhibition of the Abl Protein-Tyrosine Kinase in Vitro and in Vivo by a 2-Phenylaminopyrimidine Derivative. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 100–104.
- (10b) Morin, M. J. From Oncogene to Drug: Development of Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors as Anti-Tumor and Anti-Angiogenic Agents. *Oncogene* **2000**, *19*, 6574–6583.
- (10c) Senderowicz, A. M. Small Molecule Modulators of Cyclin-Dependent Kinases for Cancer Therapy. *Oncogene* **2000**, *19*, 6600–6606.
- (10d) Santarius, T.; Shipley, J.; Brewer, D.; Stratton, M. R.; Cooper, C. S. A Census of Amplified and Overexpressed Human Cancer Genes. *Nat. Rev. Cancer* **2010**, *10*, 59–64.
- (11) Fedorov, O.; Müller, S.; Knapp, S. The (un)targeted Cancer Kinome. *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 166–169.

- (12) Weinmann, H.; Metternich, R. Drug Discovery Process for Kinase Inhibitors. *Chembiochem* **2005**, *6*, 455–459.
- (13a) Pandya, N.; Santani, D.; Jain, S. Role of Mitogen-Activated Protein (MAP) Kinases in Cardiovascular Diseases. *Cardiovasc. Drug Rev.* **2005**, *23*, 247–254.
- (13b) Karin, M. Inflammation-Activated Protein Kinases as Targets for Drug Development. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2005**, *2*, 386–90; discussion 394–5.
- (13c) Park, J.; Song, W.-J.; Chung, K. C. Function and Regulation of Dyrk1A: Towards Understanding Down Syndrome. *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, *66*, 3235–3240.
- (14a) Knight, Z. a; Shokat, K. M. Features of Selective Kinase Inhibitors. *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 621–637.
- (14b) Liang, G.; Liu, Z.; Wu, J.; Cai, Y.; Li, X. Anticancer molecules targeting fibroblast growth factor receptors *Trends Pharmacol. Sci.* **2012**, *33*, 531-541
- (15) Liu, Y.; Gray, N. S. Rational design of inhibitors that bond to inactive kinase conformation *Nat. Chem. Biol. Perspective* **2006**, *2*, 358-364.
- (16) Backes, A. C.; Zech, B.; Felber, B.; Klebl, B.; Müller, G. Small-molecule inhibitors binding to protein kinase. Part II: the novel pharmacophore approach of type II and III inhibition *Expert Opin. Drug Discov.* **2008**, *3*, 1427-1449
- (17a) Sun, L.; Liang, C.; Shirazian, S.; Zhou, Y.; Miller, T.; Cui, J.; Fukuda, J. Y.; Chu, J.; Nematalla, A.; Wang, X.; Chen, H.; Sistla, A.; Luu, T. C.; Tang, F. Discovery of 5- [5-Fluoro-2-Oxo-1 , 2- Dimethyl-1 H -Pyrrole-3-Carboxylic Acid (2-Diethylaminoethyl) Amide , a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting Vascular Endothelial and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1116–1119.
- (17b) Gajiwala, K. S.; Wu, J. C.; Christensen, J.; Deshmukh, G. D.; Diehl, W.; DiNitto, J. P.; English, J. M.; Greig, M. J.; He, Y.-A.; Jacques, S. L.; Lunney, E. a; McTigue, M.; Molina, D.; Quenzer, T.; Wells, P. a; Yu, X.; Zhang, Y.; Zou, A.; Emmett, M. R.; Marshall, A. G.; Zhang, H.-M.; Demetri, G. D. KIT Kinase Mutants Show Unique Mechanisms of Drug Resistance to Imatinib and Sunitinib in Gastrointestinal Stromal Tumor Patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106*, 1542–1547.
- (18) Schindler, T.; Bornmann, W.; Pellicena, P.; Miller, W. T.; Clarkson, B.; Kuriyan, J. Structural Mechanism for STI-571 Inhibition of Abelson Trosine Kinase *Science* **2000**, *289*, 1938-1942.
- (19) Lackey, K. E. Lessons from the drug discovery of Lapatinib, a dual ErbB1/2 tyrosine kinase inhibitor *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 435-460.
- (20a) Vézina, C.; Kudelski, A.; Sehgal, S. N. Rapamycin (AY-22, 989), A new antifungal antibiotic I. Toxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721-726.

- (20b) Kahan, B. D.; Podbielski, J.; Napoli, K. L.; Katz, S. M.; Meier-Kriesche, H.U.; VanBuren, C. T. Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus/cyclosporine combination regimen for renal transplantation *Transplantation* **1998**, *66*, 1040.
- (20c) Maddess, M. L.; Tackett, M. N.; Watanabe, H.; Brennan, P. E.; Spilling, C. D.; Scott, J. S.; Osborn, D. P.; Ley, S. V. Total Synthesis of Rapamycin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 591-597.
- (21a) Chow, L.W.C.; Xu, B.; Gupta, S.; Freyman, A.; Zhao, Y.; Abbas, R.; Vo Van, M. N.; Bondarenko, I. Combination neratinib (HKI-272) and paclitaxel therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer *British J. Cancer* **2013**, *108*, 1985-1993.
- (21b) Burnstein, H. J.; Sun, Y.; Dirix, L. Y.; Jiang, Z.; Paridaens, R.; Tan, A. R.; Awada, A.; Ranade, A.; Jiao, S.; Schwartz, G.; Abbas, L.; Powell, C.; Turnbull, K.; Vermette, J.; Zacharchuk, C.; Badwe, R. Neratinib, an Irreversible ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced ErbB2-positive Breast Cancer *J. Clin. Oncol.* **2010**, *28*, 1301-1307.
- (22) Becker, W.; Sippl, W. Activation, regulation, and inhibition of DYRK1A *FEBS J.* **2011**, *278*, 246-256.
- (23) Aranda, S.; Laguna, A.; de la Luna, S. DYRK family of protein kinases: evolutionary relationships, biochemical properties, and functional roles *FASEB* **2011**, *25*, 449-462.
- (24) Himpel, S.; Panzer, P.; Eirnbter, K.; Czajkowska, H.; Sayed, M.; Packman, L. C.; Blundell, T.; Kentrup, H.; Grötzinger, J.; Joost, H.G.; Becker, W. Identification of the autophosphorylation sites and characterization of their effects in the protein kinase DYRK1A *Biochem. J.* **2001**, *359*, 497-505.
- (25) Tejedor, F. J.; Hämmerle, B. MNB/DYRK1A as multiple regulator of neuronal development *FEBS J.* **2011**, *278*, 223-235.
- (26) Kimura, R.; Kamino, K.; Yamamoto, M.; Nuripa, A.; Kida, T.; Kazui, H.; Hashimoto, R.; Tanaka, T.; Kudo, T.; Yamagata, H.; Tabara, Y.; Miki, T.; Akatsu, H.; Kosaka, K.; Funakoshi, H.; Nishitomi, K.; Sakagushi, G.; Kato, A.; Hattori, H.; Uema, T.; Takeda, M. The *DYRK1A* gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between β -amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease *Hum. Mol. Gene.* **2007**, *16*, 15-23.
- (27a) Wegiel, J.; Gong, C.X.; Hwang, Y.W. The role of DYRK1A in neurodegenerative diseases *FEBS J.* **2011**, *278*, 236-245.
- (27b) Ferrer, I.; Barrachina, M.; Puig, B.; Martinez de Lagrán, M.; Marti, E.; Avila, J.; Diessen, M. Constitutive Dyrk1A is abnormally expressed in Alzheimer disease, Down Syndrome, Pick disease, and related transgenic models *Neurobiol. Dis.* **2005**, *20*, 392-400.

- (27c) Leblond, B.; Casagrande, A.S.; Desire, L.; Foucourt, A.; Besson, T. DYRK1 inhibitors and uses thereof WO 2013026806 A1, **2013**.
- (28a) Smith, B.; Medda, F.; Gokhale, V.; Dunckley, T.; Hulme, C. Recent Advances in the Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Selective DYRK1A Inhibitors: A New Avenue for a Disease Modifying Treatment of Alzheimer's? *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 857-572.
- (28b) Johnson, G. V; Stoothoff, W. H. Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction *J. Cell Sci.* **2004**, *117*, 5721-5729.
- (29a) Ogawa, Y.; Nonaka, Y.; Goto, T.; Ohnishi, E.; Hiramatsu, T.; Kii, I.; Yoshida, M.; Ikura, T.; Onogi, H.; Shibuya, H.; Hosoya, T.; Ito, N.; Hagiwara, M. Development of a novel selective inhibitor of the Down syndrome-related kinase Dyrk1A *Nature Communications* **2010**, *1*, 1-9.
- (29b) Cohen, P. Pharmaceutical formulations and compounds for use in alleviating conditions related to Down's syndrome GB 2447791 A, **2007**.
- (30) Kim, H.; Sablin, S. O.; Ramsay, R. R. Inhibition of monoamine oxidase A by β -carboline derivatives *Arch. Biochem. Biophys.* **1997**, *337*, 137-142.
- (31a) Bain, J.; McLauchlan, H.; Elliott, M.; Cohen, P. The specificities of protein kinase inhibitors : an update *Biochem. J.* **2003**, *371*, 199-204.
- (31b) Guedj, F.; Sébrié, C.; Rivals, I.; Ledru, A.; Paly, E.; Bizot, J. C.; Smith, D.; Rubin, E.; Gillet, B.; Arbones, M.; Delabar, J. M. Green tea polyphenols rescue of brain defects induced by overexpression of DYRK1A *PLoS ONE* **2009**, *4*, e4606.
- (32) Perry, N. B.; Ettouati, L.; Litaudon, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. Alkaloids from the Antarctic Sponge Kirkpatrickia varialosa. Part 1: Variolin B, A New Antitumour and Antiviral Compound *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3987-3992.
- (33a) Anderson, R. J.; Hill, J. B.; Morris, J. C. Concise Total Syntheses of Variolin B and Deoxyvariolin B *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6204-6212.
- (33b) Echalié, A.; Bettayeb, K.; Ferandin, Y.; Lozach, O.; Clément, M.; Valette, A.; Liger, F.; Marquet, B.; Morris, J. C.; Endicott, J. A.; Joseph, B.; Meijer, L. Meriolins (3-(Pyrimidin-4-yl)-7-azaindoles): Synthesis, Kinase Inhibitory Activity, Cellular Effects, and Structure of a CDK2/Cyclin A/Meriolin Complex *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 737-751.
- (34) Erba, E.; Balconi, G.; Faretta, M.; Bergamaschi, D.; Guidi, G.; Jimeno, J.; Faircloth, G.; D'Incalci, M. Cell cycle phase perturbation and apoptosis induced by variolin B, a novel antitumor agent of marine origin *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1996**, *37*, 28.

- (35) Baunbaek, D.; Trinkler, N.; Ferandin, Y.; Lozach, O.; Ploypradith, P.; Rucirawat, S.; Ishibashi, F.; Iwao, M.; Meijer, L. Anticancer Alkaloid Lamellarins Inhibit Protein Kinases *Mar. Drugs* **2008**, *6*, 514-527.
- (36a) Bain, J.; Plater, L.; Elliott, M.; Shpiro, N.; Hastie, C. J.; McLauchlan, H.; Klevernic, I.; Arthur, J. S.; Alessi, D. R.; Cohen, P. The selectivity of protein kinase inhibitors: a further update *Biochem. J.* **2007**, *408*, 297-315.
- (36b) Göckler, N.; Jofre, G.; Papadopoulos, C.; Soppa, U.; Tejedor F. J.; Becker W. Harmine specifically inhibits protein kinase DYRK1A and interferes with neurite formation *FEBS J.* **2009**, *276*, 6324-6337.
- (36c) Song, Y.; Kesuma, D.; Wang, J.; Deng, Y.; Duan, J.; Wang, J. H.; Qi, R. Z. Specific inhibition of cyclin-dependent kinases and cell proliferation by harmine *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *317*, 128-132.
- (37a) Pagano, M. A.; Andrzejewska, M.; Ruzzene, M.; Sarno, S.; Cesaro, L.; Bain, J.; Elliott, M.; Meggio, F.; Kazimierczuk, Z.; Pinna, L. A. Optimization of Protein Kinase CK2 Inhibitors Derived from 4,5,6,7-Tetrabromobenzimidazole *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6239-6247.
- (37b) Pagano, M. A.; Bain, J.; Kazimierczuk, Z.; Sarno, S.; Ruzzene, M.; Di Maira, G.; Elliott, M.; Orzeszko, A.; Cozza, G.; Pinna, L. A. The selectivity of inhibitors of protein kinase CK2: an update *Biochem. J.* **2008**, *415*, 353-365.
- (38a) Mott, B. T.; Tanega, C.; Shen, M.; Maloney, D. J.; Shinn, P.; Leister, W.; Marugan, J. J.; Inglese, J.; Austin, C. P.; Misteli, T.; Auld, D. S.; Thomas, C. J. Evaluation of substituted 6-arylquinazolin-4-amines as potent and selective inhibitors of cdc2-like kinases (Clk) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6700-6705.
- (38b) Rosenthal, A. S.; Tanega, C.; Shen, M.; Mott, B. T.; Bougie, J. M.; Nguyen, D-T.; Misteli, T.; Auld, D. S.; Maloney, D. J.; Thomas, C. J. Potent and selective small molecule inhibitors of specific isoforms of Cdc2-like kinases (Clk) and dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinases (Dyrk) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3152-3158.
- (38c) Ogawa, Y.; Nonaka, Y.; Goto, T.; Ohnishi, E.; Hiramatsu, T.; Kii, I.; Yoshida, M.; Ikura, T.; Onogi, H.; Shibuya, H.; Hosoya, T.; Ito, N.; Hagiwara, M. *Nat. Commun.* **2012**, *86*, 1-9
- (39a) Carreaux, F.; Bazureau, J-P.; Renault, S.; Meijer, L.; Lozach, O. Imidazolone Derivatives, Preparation Method Thereof and Biological Use of Same WO 2009/050352 A2, **2009**.
- (39b) Debdab, M.; Carreaux, F.; Renault S.; Soundararajan, M.; Fedorov, O.; Filippakopoulos, P.; Lozach, O.; Babault, L.; Tahtouh, T.; Baratte, B.; Ogawa, Y.; Hagiwara, M.; Eisenreich, A.; Rauch, U.; Knapp, S.; Meijer, L.; Bazureau J-P. Leucettines, a Class of Potent Inhibitors of cdc2-Like Kinases and Dual Specificity,

- Tyrosine Phosphorylation Regulated Kinases Derived from the Marine Sponge Leucettamine B: Modulation of Alternative Pre-RNA Splicing *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4172-4186.
- (39c) Tahtouh, T.; Elkins, J. M.; Filippakopoulos, P.; Soundararajan, M.; Burgy, G.; Durieu, E.; Cochet, C.; Schmid, R. S.; Lo, D. C.; Delhommel, F.; Oberholzer, A. E.; Pearl, L. H.; Carreaux, F.; Bazureaux J-P.; Knapp, S.; Meijer, L. Selectivity, Cocrystal Structures, and Neuroprotective Properties of Leucettines, a Family of Protein Kinase Inhibitors Derived from the Marine Sponge Alkaloid Leucettamine B *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9312-9330.
- (39c) Burgy, G.; Tahtouh, T.; Durieu, E.; Foll-Josselin, B.; Limanton, E.; Meijer, L.; Carreaux, F.; Bazureaux J-P. Chemical synthesis and biological validation of immobilized protein kinase inhibitory Leucettines *J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 728-737.
- (40) Giraud, F.; Alves, G.; Debiton, E.; Nauton, L.; Théry, V.; Durieu, E.; Ferandin, Y.; Lozach, O.; Meijer, L.; Anizon, F.; Pereira, E.; Moreau, P. Synthesis, Protein Kinase Inhibitory Potencies, and in Vitro Antiproliferative Activities of Meridianin Derivatives *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4474-4489.
- (41) Kassis, P.; Brzeszcz, J.; Bénéteau, V.; Lozach, O.; Meijer, L.; Le Guével, R.; Guillouzo, C.; Lewiński, K.; Bourg, S.; Colliandre, L.; Routier, S. Synthesis and biological evaluation of new 3-(6-hydroxyindol-2-yl)-5-(Phenyl) pyridine or pyrazine V-Shaped molecules as kinase inhibitors and cytotoxic agents *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5416-5434.
- (42) Neagoie, C.; Vedrenne, E.; Buron, F.; Mérour, J-Y.; Rosca, S.; Bourg, S.; Lozach, O.; Meijer, L.; Baldeyrou, B.; Lansiaux, A.; Routier, S. Synthesis of chromeno[3,4-b]indoles as Lamellarin D analogues : A novel DYRK1A inhibitor class *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 379-396.
- (43) Rosse, G. Tricyclic Pyrimidines As Inhibitors of DYRK1A/DYRK1B As Potential Treatment for Down's Syndrome or Alzheimer's Disease *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 502-503.
- (44) Coombs, T. C.; Tanega, C.; Shen, M.; Wang, J. L.; Auld, D.S.; Gerritz, S. W.; Schoenen, F. J.; Thomas, C. J.; Aubé, J. Small-molecule pyrimidine inhibitors of the cdc2-like (Clk) and dual specificity tyrosine phosphorylation-regulated (Dyrk) kinases: Development of chemical probe ML315 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3654-3661.
- (45a) Anderson, K.; Chen, Y.; Chen, Z.; Luk, K-C.; Rossman, P. L.; Sun, H.; Wovkulich, P. M. Pyrido Pyrimidines US 2012/0184542 A1, **2012**.
- (45b) Luk, K-C. 1,6- and 1,8-naphthyridines US 2012/0184562 A1, **2012**.
- (45c) Anderson, K.; Chen, Y.; Chen, Z.; Dominique R.; Glenn, K.; He, Y.; Janson, C.; Lik, K-C.; Lukacs, C.; Polonskaia, A.; Qiao, Q.; Railkar, A.; Rossman, P.; Sun, H.; Xiang, Q.; Vilenchik, M.; Wovkulich, P.; Zhang, X. Pyrido[2,3-d]pyrimidines: Discovery and

- preliminary SAR of a novel series of DYRK1B and DYRK1A inhibitors *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6610-6615.
- (45d) Dehbi, O.; Tikad, A.; Bourg, S.; Bonnet, P.; Lozach, O.; Meijer, L.; Aadil, M.; Akissira, M.; Guillaumet, G.; Routier, S. Synthesis and optimization of an original V-shaped collection of 4-7-disubstituted Pyrido[3,2-d]pyrimidines as CDK5 and DYRK1A inhibitors *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 352-363.
- (46) Gourdain, S.; Dairou, J.; Denhez, C.; Bui, L. C.; Rodriguez-Lima, F.; Janel, N.; Delabar, J. M.; Cariou, K.; Dodd, R. H. Development of DANDYs, New 3,5-Diaryl-7-azaindoles Demonstrating Potent DYRK1A Kinase Inhibitory Activity *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9569-9585.
- (47) Beniddir, M. A.; Le Borgne, E.; Iorga, B. I.; Loaëc, N.; Lozach, O.; Meijer, L.; Awang, K.; Litaudon, M. Acridone Alkaloids from *Glycosmis chlorosperma* as DYRK1A Inhibitors *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1117-1122.
- (48) Pines, J. Cyclins and cyclin-dependent kinases: a biochemical view *Biochem. J.* **1995**, *308*, 697-711.
- (49) Malumbres, M.; Barbacid, M. *Trends Biochem. Sci.* **2005**, *30*, 630-641.
- (50) Borgne, A.; Versteeg, I.; Mahé, M.; Studeny, A.; Léonce, S.; Naime, I.; Rodriguez, M.; Hickman, J. A.; Meijer, L.; Golsteyn, R. M. Analysis of cyclin B1 and CDK activity during apoptosis induced by camp- tohecin treatment *Oncogene* **2006**, *25*, 7361-7372.
- (51) Garriga, J.; Grana, X. Cellular control of gene expression by T-type cyclin/CDK9 complexes Cellular control of gene expression by T-type cyclin/CDK9 complexes *Gene* **2004**, *337*, 15-23.
- (52) Wei, F. Y.; Nagashima, K.; Ohshima, T.; Saheki, Y.; Lu, Y. F.; Matsushita, M.; Yamada, Y.; Mikoshiba, K.; Seino, Y.; Matsui, H. Cdk5-dependent regulation of glucose-stimulated insulin secretion *Nat. Med.* **2005**, *11*, 1104-1108.
- (53) Cruz, J. C.; Tsai, L.H. Cdk5 deregulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease *Trends Mol. Med.* **2004**, *10*, 452-458.
- (54) Zhang, M. Li, J.; Chakrabarty, P.; Bu, B.; Vincent, I. Cyclin-dependent kinase inhibitors attenuate protein hyperphosphorylation, cytoskeletal lesion formation, and motor defects in Niemann-Pick type C mice *Am. J. Pathol.* **2004**, *165*, 843-852.
- (55) Smith, P. D.; Crocker, S. J.; Jackson-Lewis, V.; Jordan-Siutto, K. L.; Hayley, S.; Mount, M. P.; O'Hare, M. J.; Callaghan, S.; Slack, R. S.; Przedborski, S.; Anisman, H.; Park, D. S. Cyclin-dependent kinase 5 is a mediator of dopaminergic neuron loss in a mouse model of Parkinson's disease *PNAS* **2003**, *100*, 13650-13655.
- (56) Axel Huwe, Mazitschek, R.; Giannins, A. Small Molecules as Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2122-2138.

- (57) Liu, N. A.; Jiang, H.; Ben-Shlomo, A.; Wawrowsky, K.; Fan, X. M.; Lin, S.; Melmed, S. Targeting zebrafish and murine pituitary corticotroph tumors with a cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor *PNAS* **2011**, *108*, 8414-8419.
- (58) Martin, M. P.; Olesen, S. H.; Georg, G.; Schönbrunn E. Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Dinaciclib Interacts with the Acetyl-Lysine Recognition Site of Bromodomains *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 2360-2365.
- (59) Gallego, M.; Eide, E. J.; Woolfe, M. F.; Virshup, D. M.; Forger, D. B. An opposite role for *tau* in circadian rhythms revealed by mathematical modeling *PNAS* **2006**, *103*, 10618-10623.
- (60a) Knippshild, U.; Gocht, A.; Wolff, S.; Huber, N.; Löhler, J.; Stöter, M. The casein kinase 1 family: participation in multiple cellular processes in eucaryotes *Cell Signal* **2005**, *17*, 675-689.
- (60b) Cheong, J. K.; Virshup, D. M. Casein kinase 1: Complexity in the family *Int. J. Biochem. & Cell Biol.* **2011**, *43*, 465-469.
- (61) Graham, R.; Bain, J.; Elliott, M.; Cohen, P. D4476, a cell-permeant inhibitor of CK1, suppresses the site-specific phosphorylation and nuclear exclusion of FOXO1a *EMBO Rep.* **2004**, *5*, 60-65.
- (62) Salaso, I. G.; Redondo, M.; Bello, M. L.; Perez, C.; Liachko, N. F.; Kraemer, B. C.; Miguel, L.; Lecourtois, M.; Gil, C.; Martinez, A.; Perez, D. I. Protein Kinase CK-1 Inhibitors As New Potential Drugs for Amyotrophic Lateral Sclerosis *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2755-2772.
- (63a) Nayler, O.; Stamm, S.; Ullrich, A. Characterization and comparison of four serine- and arginine-rich (SR) protein kinases *Biochem. J.* **1997**, *326*, 693-700.
- (63b) Wang, Z.; Burge, C. B. Splicing regulation : From a parts list of regulatory elements to an integrated splicing code *RNA* **2008**, *14*, 802-813.
- (64) Kelemen, O.; Convertini, P.; Zhang, Z.; Wen, Y.; Shen, M.; Falaleeva, M.; Stamm, S. Function of alternative splicing *Gene* **2013**, *514*, 1-30.
- (65) He, C.; Zhou, F.; Zuo, Z.; Cheng, H.; Zhou, R. A global view of cancer-specific transcript variants by subtractive transcriptome-wide analysis *PLoS ONE* **2009**, *4*, e4732.
- (66) Tollervey, J. R.; Wang, Z.; Hortobágyi, T.; Witten, J. T.; Zarnack, K.; Kayikci, M.; Clark, T. A.; Schweitzer, A. C.; Rot, G.; Curk, T.; Zupan, B.; Rogelj, B.; Shaw, C. E.; Ule, J. Analysis of alternative splicing associated with aging and neurodegeneration in the human brain *Genome Res.* **2011**, *21*, 1572-1582.

- (67) Dowling, D.; Nasr-Esfahani, S.; Tan, C.; O'Brien, K.; Howard, J.; Jans, D.; Purcell, D.; Stoltzfus, C. M.; Sonza, S. HIV-1 infection induces changes in expression of cellular splicing factors that regulate alternative viral splicing and virus production in macrophages *Retrovirology* **2008**, *5*, 18.
- (68) Jain, P.; Karthikeyan, C.; Moorthy, N. S.; Waiker, D. K.; Jain, A. K.; Trivedi, P. Human CDC2-Like Kinase 1 (CLK1): A Novel Target for Alzheimer's Disease *Curr. Drug Targets* **2014**, *15*, 539-550.
- (69) Hagiwara, M. Alternative splicing: a new drug target of the post-genome era *Biochem. Biophys. Acta* **2005**, *1754*, 324-331.
- (70) Fedorov, O.; Huber, K.; Eisenreich, A.; Filippakopoulos, P.; King, O.; Bullock, A. N.; Szklarczyk, D.; Jensen, L. J.; Fabbro, D.; Trappe, J.; Rauch, U.; Bracher, F.; Knapp, S. Specific CLK inhibitors from a novel chemotype for regulation of alternative splicing *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 67-76.
- (71a) Embi, N.; Rylatt, D. B.; Cohen, P. Glycogen synthase kinase-3 from rabbit skeletal muscle. Separation from cyclic-AMP-dependent protein kinase and phosphorylase kinase *Eur. J. Biochem.* **1980**, *107*, 519-527.
- (71b) Ali, A.; Hoeflich, K. P.; Woodgett, J. R. Glycogen synthase kinase-3: properties, functions, and regulation *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2527-2540.
- (72) Rayasam, G. V.; Tulasi, V. K.; Sodhi, R.; Davis, J. A.; Ray, A. Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake *J. Pharmacol.* **2009**, *156*, 885-898.
- (73) Marchand, B.; Tremblay, I.; Cagnol, S.; Boucher, M. J. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 activity triggers an apoptotic response in pancreatic cancer cells through JNK-dependent mechanisms *Carcinogenesis* **2012**, *33*, 529-537.
- (74) Goedert, M.; Cohen, P. GSK-3 inhibitors: Development and therapeutic potential *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2004**, *3*, 479-487.
- (75) Meffre, D.; Grenier, J.; Bernard, S.; Courtin, F.; Dudev, T.; Shackelford, G.G.; Jafarian-Tehrani, M.; Massaad, C. Wnt and lithium: a common destiny in the therapy of nervous system pathologies ? *Cell. Mol. Life Sci.* **2014**, *71*, 1123-1148.
- (76) Domingues, J. M.; Fuertes, A.; Orozco, L.; del Monte-Millan, M.; Delgado, E.; Medina, M. Evidence for irreversible inhibition of glycogen synthase kinase-3 β by tideglusib *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 893-904.
- (77) Coghlan, M. P.; Culbert, A. A.; Cross, D. A.; Corcoran, S. L.; Yates, J. W.; Pearce, N. J.; Rausch, O. L.; Murphy, G. J.; Carter, P. S.; Roxbee-Cox, L.; Mills, D.; Brown, M. J.; Haigh, D.; Ward, R. W.; Smith, D. G.; Murray, K. J.; Reith, A. D.; Holder, J. C. Selective small molecule inhibitors of glycogen synthase kinase-3 modulate glycogen metabolism and gene transcription *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 793-803.

- (78a) Moreau, S.; Coudert, P.; Rubat, C.; Vallee-Goyet, D.; Gardette, D.; Gramain, J-C.; Couquelet, J. Synthesis and Anticonvulsant Properties of Triazolo- and Imidazopyridazinyl Carboxamides et Carboxylic Acids *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 983-991.
- (78b) Falco, J. L.; Palomer, A.; Guglietta, A. Imidazo[1,2-b]pyridazines, their processes of preparation and their use as gaba receptor ligands WO 2007/110438, **2007**.
- (79) Hamdouchi, C.; Sanchez-Martinez, C.; Gruber, J.; del Prado, M.; Lopez, J.; Rubio, A.; Heinz, B. A. Imidazo[1,2-b]pyridazines, Novel Nucleus with Potent and Broad Spectrum Activity against Human Picornaviruses: Design, Synthesis, and Biological Evaluation *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4333-4341.
- (80) Peterson, E. A.; Boezio, A. A.; Andrews, P. S.; Boezio, C. M.; Bush, T. L.; Cheng, A. C.; Choquette, D.; Coats, J. R.; Colletti, A.E.; Copeland, K. W.; DuPont, M.; Graceffa, R.; Grubinska, B.; Kim, J. L.; Lewis, R. T.; Liu, J; Mullady, E. L.; Potashman, M. H.; Romero, K.; Shaffer, P. L.; Stanton, M. K.; Stellwagen, J. C.; Teffera, Y.; Yi, S.; Cai, T.; La, D. S. Discovery and optimization of potent and selective imidazopyridine and imidazopyridazine mTOR inhibitors *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4967-4974.
- (81a) Chapman, T. M.; Osborne, S. A.; Bouloc, N.; Large, J. M.; Wallace, C.; Birchall, K.; Ansell, K. H.; Jones, H. M.; Taylor, D.; Clough, B.; Green, J. L.; Holder, A. A. Substituted imidazopyridazines are potent and selective inhibitors of Plasmodium falciparum calcium-dependent protein kinase 1 (PfCDPK1) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3064-3069.
- (81b) LeManach, C.; Gonzalez Cabrera, D.; Douelle, F.; Nchinda, A. T.; Younis, Y.; Taylor, D.; Wiesner, L.; White, K. L.; Ryan, E. R.; March, C.; Duffy, S.; Avery, V. M.; Waterson, D.; Witty, M. J.; Wittlin, S.; Charman, S. A.; Street, L. J.; Chibale K. Medicinal Chemistry Optimization of Antiplasmodial Imidazopyridazine Hits from High Throughput Screening of a SoftFocus Kinase Library: Part 1 *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2789-2798.
- (82) Wolber, G.; Langer, T. LigandScout: 3-D Pharmacophores Derived from Protein-Bound Ligands and Their Use as Virtual Screening Filters *J. Chem. Inf. Model.* **2005**, *45*, 160-169.
- (83) Mizzoni, R.H.; Spoerri, P.E. Synthesis in the Pyridazine Series. I. Pyridazine and 3,6-Dichloropyridazine *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1873-1874.
- (84) Liang, C. Substituted pyridazine carboxamide compounds WO 2012/048259, **2012**.
- (85) Stanovnik, B.; Tišler, M. SYNTHESIS OF PYRIDAZINE DERIVATMS-XIII Formation of some substituted imidazo[1,2-b]pyridazines *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2739-2746.
- (86) Ibrahim, M.A.; Blaise, E.; Lozach, O.; Szalata, C.; Schmitt, M.; El-Etrawy, A-A.; Elagawany, M.; El-Feky, S.A.; Abdel-Samii, Z.K.; Meijer, L.; Bourguignon J-J. paper

Palladium-Catalyzed Synthesis of Substituted Pyrido[2,3-d]pyridazines at Positions 5 and 8 *Synthesis* **2012**, *44*, 3216-3224.

- (87) Yang, J.; Liu, S.; Zheng, J-F.; Zhou, J. S. Room-Temperature Suzuki–Miyaura Coupling of Heteroaryl Chlorides and Tosylates *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6248-6259.
- (88) Gajera, J.M.; Gopalan, B.; Yadav, P.S.; Patil, S.D.; Gharat, L.A. Synthesis of multi-substituted dibenzo[b,d]furan *J. Het. Chem.* **2008**, *45*, 797-801.
- (89) Ciapetti, P.; Chery-Mozziconacci, F.; Wermuth, C. G.; Ropp, S.; Morice, C.; Giethlen, B.; Leblanc, F.; Schneider, M. 9-Substituted-B-Carboxy-Oxadiazino-Quinolone Derivatives, Their Preparation and Their Application as Anti-bacterials WO 2010/004394, **2010**.
- (90) Itsenko, O.; Kihlberg, T.; Långström, B. Photoinitiated Carbonylation with [11C]Carbon Monoxide Using Amines and Alkyl Iodides *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4356-4360.
- (91) Pastor-Fernández, J.; Bartolomé-Nebreda, J.M.; Macdonald, G.J.; Conde-Ceide, S.; Delgado-González, O.; Constanca, G.; Vanhoof, P.; Van Gool, M.L.M.; Martin-Martín, M.L.; Alonso-de Diego, S-A.; Swinney, K.A.; Leys, C.; Weerts, G.E.E.; Wuyts, S. IMIDAZO[1,2-B]PYRIDAZINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PDE10 INHIBITORS US 2011/0269752 A1, **2011**.
- (92) El Akkaoui, A.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. Direct Arylation of Imidazo[1,2-*b*]pyridazines: Microwave-Assisted One-Pot Suzuki Coupling/Pd-Catalysed Arylation *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, (5), 862-871.
- (93) Bouloc, N.; Large, J.M.; Smiljanic, E.; Whalley, D.; Ansell, K.H.; Edlin, C.D.; Bryans, J.S. Synthesis and in vitro evaluation of imidazopyridazines as novel inhibitors of the malarial kinase PfPK7 *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5294-5298.
- (94) Xu, Y.; Brenning, G.; Kultgen, S.G.; Liu, X.; Saunders, M.; Ho, K-K. IMIDAZO[1,2-B]PYRIDAZINE AND PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PROTEIN KINASE INHIBITORS US 2012/0058997 A1, **2012**.
- (95) Enguehard-Gueiffier, C.; Musiu, S.; Henry, N.; Véron, J-B.; Mavel, S.; Neyts, J.; Leyssen, P.; Paeshuyse, J.; Gueiffier, A. 3-Biphenylimidazo[1,2-*a*]pyridines or [1,2-*b*]pyridazines and analogues, novel Flaviviridae inhibitors *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 448-463.
- (96) El Akkaoui, A.; Bassoude, I.; Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. Pd-catalyzed regiocontrolled Sonogashira and Suzuki cross-coupling reaction of 3,6-dihalogenoimidazo[1,2-*a*]pyridines: one-pot double-coupling approach *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7128-7138.
- (97) Flaherty, A.; Trunkfield, A.; Barton, W. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of B-Benzyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane To Furnish Methylene-Linked Biaryls *Org. Lett.*

2005, 7, 4975-4978.

- (98) Zupan, M.; Stanovnik, B.; Tišler, M. Pyridazines. LI. Pyridazines. LI. Synthetic Approaches to Pyridazin[2,3-*a*]-1,3,5-triazines, a Novel Heterocyclic System *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2960-2962.
- (99) Pevarello, P.; Garcia Collaazo, A.M.; Rodriguez Hergueta, A.; Saluste, C-G.P.; Ramos Lima, F.J.; Gonzales Cantalapiedra, E.; Oyarzabal Santamarina, J. Imidazopyridazines for use as protein kinase inhibitors WO 2009/060197 A1, **2009**.
- (100) Furet, P.; McCarthy, C.; Schopfer, J.; Spanka, C.; Stang, M.; Stauffer, F. Imidazo[1,2-*b*]pyridazine derivatives for the treatment of C-Met tyrosine kinase mediated disease WO 2009/106577 A1, **2009**.
- (101) Gueiffier, A.; Mavel, S.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J.C.; Witvrouw, M.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Chapat, J.P. Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridines as Antiviral Agents *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5108-5112.
- (102) Baek, D.J.; MacRitchie, N.; Anthony, N.G.; Mackay, S.P.; Pyne, S.; Pyne, N.J.; Bittman, R. Structure–Activity Relationships and Molecular Modeling of Sphingosine Kinase Inhibitors *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9310-9327.
- (103) Barluenga, J.; Fananas, F. J.; Sanz, R.; Marcos, C.; Ignacio, J. M. 2-Arylallyl as a new protecting group for amines, amides and alcohols *Chem. Commun.* **2005**, *7*, 933-935.
- (104) Colombo, M; Giglio, M.; Peretto, I. Simple microwave-assisted ligand-free suzuki cross-coupling: Functionalization of halo-pyrimidine moieties *J. Het. Chem.* **2008**, *45*, 1077-1081.
- (105a) Maiti, D.; Fors, B. P.; Henderson, J. L.; Nakamura, Y.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Coupling of Functionalized Primary and Secondary Amines with Aryl and Heteroaryl Halides: Two Ligands Suffice in Most Cases *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 57-68.
- (105b) Hooper, M. W.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. Understanding the Coupling of Heteroaromatic Substrates: Synthesis, Structures, and Reductive Eliminations of Heteroaryl-palladium Amido Complexes *Organometallics* **2003**, *22*, 3394-3403.
- (106) Su, M.; Buchwald, S. L. A Bulky Biaryl Phosphine Ligand Allows for Palladium-Catalyzed Amidation of Five-Membered Heterocycles as Electrophiles *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4710-4713.
- (107) Ferrer, M.; Roberts, R. S.; Sevilla, S. A modular synthesis of novel 4-amino-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin- 5(6H)-ones as PDE4 inhibitors *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4821-4825.

- (108) Moutou, J.L.; Schmitt, M.; Collot, V.; Bourguignon J.J. A Two-Steps Benzotriazole-Assisted Synthesis of 3-Amino-2-Ethoxycarbonyl Imidazo [1,2-a] Pyridines and Related Compounds *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1787-1790.
- (109) Lyon, M. A.; Kercher T. S. Glyoxylic Acid and MP-Glyoxylate: Efficient Formaldehyde Equivalents in the 3-CC of 2-Aminoazines, Aldehydes, and Isonitriles *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4989-4992.
- (110) Katritzky, A. R.; Xu, Y.J.; Tu, H. Regiospecific Synthesis of 3-Substituted Imidazo[1,2-a]pyridines, Imidazo[1,2-a]pyrimidines, and Imidazo[1,2-c]pyrimidine *J. Org. Chem. Notes* **2003**, *68*, 4935-4937.
- (111) DiMauro, E. F.; Kennedy, J. M. Rapid Synthesis of 3-Amino-imidazopyridines by a Microwave-Assisted Four-Component Coupling in One Pot *J. Org. Chem. Note* **2007**, *72*, 1013-1016.
- (112) Tyagi, V.; Khan, S.; Bajpai, V.; Gauniyal, H. M.; Kumar, B.; Chauhan, P. M. S. Skeletal Diverse Synthesis of N-Fused Polycyclic Heterocycles via the Sequence of Ugi-Type MCR and CuI-Catalyzed Coupling/Tandem Pictet–Spengler Reaction *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1414-1421.
- (113) Billingsley, K.L.; Anderson, K.W.; Burchwald, S.L. A Highly Active Catalyst for Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions of Heteroaryl Compounds *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3484-3488.
- (114) Beletskaya, I.P.; Tsvetkov, A.V.; Latyshev, G.V.; Lukashev, N.V. Successive Replacement of Halogen Atoms in 4,6-Dihaloquinolines in Cross-coupling Reactions with Arylboronic Acids Catalyzed by Palladium and Nickel Complexes *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 1660-1667.
- (115) Birman, V.B.; Hui Jiang, X.L.; Uffman, E.W. Influence of electronic and steric factors on 2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyridine-based enantioselective acylation catalysts *Tetrahedron* **2006**, *62*, 285-294.
- (116a) Forlani, L.; Maria, P. D. Tautomerism of aminothiazoles. pK_{BH}^+ values of 2-aminothiazoles and of some model imines *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* **1982**, 535-537.
- (116b) Arnaud-Neu, F.; Bourguignon, J.J.; Mehta, S. K.; Wermuth, C. G. Acid-Base Characteristics of Cholinomimetic 3-Alkylaminopyridazine Derivatives *J. Chem. Res.* **1994**, 4-5.
- (116c) Lumma, W. C.; Randall, W. C.; Cresson, E. L.; Huff, J. R.; Hartman, R. D.; Lyon, T. F. Piperazynylimidazo[1,2-a]pyridazines with Selective Affinity for in Vitro α -Adrenergic Receptor Subtypes *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 357-363.

- (117a) Grabher, P.; Durieu, E.; Kouloura, E.; Halabalaki, M.; Skaltsounis, L. A.; Meijer, L.; Hamburger, M.; Potterat, O. Library-based Discovery of DYRK1A/CLK1 Inhibitors from Natural Product Extracts *Planta Med.* **2012**, *78*, 951-956.
- (117b) Schmitt, C.; Miralinaghi, P.; Mariano, M.; Hartmann, R. W.; Engel, M. Hydroxybenzothiophene Ketones Are Efficient Pre-mRNA Splicing Modulators Due to Dual Inhibition of Dyrk1A and Clk1/4 *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, ASAP.
- (118) Wermuth, C. G. Are pyridazines privileged structures? *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 935-941.
- (119) Ranaivo, H. R.; Craft, J. M.; Hu, W.; Guo, L.; Wing, L. K.; Van Eldik, L. J.; Watterson, D. M. Glia as a Therapeutic Target: Selective Suppression of Human Amyloid- β -Induced Upregulation of Brain Proinflammatory Cytokine Production Attenuates Neurodegeneration *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 662-670.
- (120) Asif, M.; Singh, A.; Siddiqui, A. A. The effect of pyridazine compounds on the cardiovascular system *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 3336-3346.
- (121) Tamayo, N.; Liao, L.; Goldberg, M.; Powers, D.; Tudor, Y.Y.; Yu, V.; Wong, L. M.; Henkle, B.; Middleton, S.; Syed, R.; Harvey, T.; Jang, G.; Hungate, R.; Dominguez, C. Design and synthesis of potent pyridazine inhibitors of p38 MAP kinase *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2409-2413.
- (122a) Wermuth, C. G.; Bourguignon, J. J.; Schlewer, G.; Gies, J.P.; Schoenfelder, A.; Melikian, A.; Bouchet, M.J.; Chantreux, D.; Molimard, J.C.; Heaulme, M.; Chambon, J. P.; Bizière, K. Synthesis and Structure-Activity Relationships of a Series of Aminopyridazine Derivatives of γ -Aminobutyric Acid Acting as Selective GABA-A Antagonists *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 239-349.
- (122b) Contreras, J. C.; Rival, Y. M.; Chayer, S.; Bourguignon, J.J.; Wermuth, C. W. Aminopyridazines as Acetylcholinesterase Inhibitors *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 730-741.
- (123a) Turck, A.; Plé, N.; Mojovic, L.; Quéguiner, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 488.
- (123b) Parrot, I.; Rival, Y.; Wermuth, C. G. Synthesis of Substituted 3-Amino-6-arylpyridazines via Suzuki Reaction *Synthesis* **1999**, *7*, 1163-1168.
- (124) Parrot, I.; Ritter, G.; Wermuth, C. G.; Hibert, M. Efficient Palladium-catalyzed Amination and Alkylation of 3-Iodo-6-arylpyridazines *Synlett.* **2002**, *7*, 1123-1127.
- (125) Wan, Z.; Hall, H.; Jin, Y.; Xiang, J.N.; Yang, E.; Eatherton, A.; Smith, B.; Yang, G.; Yu, H.; Wang, J.; Ye, L.; Lau, L.F.; Yang, T.; Mitchell, W.; Cai, W.; Zhang, X.; Sang, Y.; Wang, Y.; Tong, Z.; Cheng, Z.; Hussain, I.; Elliott, J. D.; Matsuoka, Y. Pyridazine-derived γ -secretase modulators *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4016-4019.

- (126) Withbroe, G. J.; Singer, R. A.; Sieser, J. E. Streamlined Synthesis of the Bippyphos Family of Ligands and Cross-Coupling Applications *Org. Proc. Res. & Dev.* **2008**, *12*, 480-489.
- (127a) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Diamine ligands in copper-catalyzed reactions *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13-31.
- (127b) Monnier, F.; Taillefer, M. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions: Copper Makes a Difference *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3096-3099.
- (128) Enguehard, C.; Allouchi, H.; Gueiffier, A.; Buchwald, S. L. Ipso-or Cine-Substitutions of 6-Haloimidazo[1,2-a]pyridine Derivatives with Different Azoles Depending on the Reaction Conditions *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4367-4370.
- (129) Yeh, V. S. C.; Wiedeman, P. E. Practical Cu-catalyzed amination of functionalized heteroaryl halides *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6011-6016.
- (130) Shafir, A.; Buchwald, S. L. Highly Selective Room-Temperature Copper-Catalyzed C-N Coupling Reactions *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8742-8743.
- (132) Shafir, A.; Lichtor, P. A.; Buchwald, S. L. N- versus O-Arylation of Aminoalcohols: Orthogonal Selectivity in Copper-Based Catalysts *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3490-3491.
- (133) Schlosser, M.; Cottet, F. Silyl-Mediated Halogen/Halogen Displacement in Pyridines and Other Heterocycles *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4181-4184.
- (134a) Boger, D. L. Diels-Alder Reactions of Heterocyclic Azadienes: Scope and Applications *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781-794.
- (134b) Rickborn, B. The Retro-Diels-Alder Reaction. Part II. Dienophiles with One or More Heteroatom *Organic Reactions* **1998**, *53*, 223.
- (134c) Figeys, H. P.; Mathy, A.; Dralants, A. Diels-Alder Reactions with Inverse Electron Demand -III- New Synthesis of Amino-Pyridazines; Evidence for an Acetamidine - Ketene - NN - Acetal Tautomerism *Synthetic Communications* **1981**, *11*, 655-662.
- (134d) Boger, D. L.; Patel, M. *Prog. Heterocycl. Chem.* **1989**, *1*, 30-84.
- (134e) Boger, D. L.; Patel, M. *Prog. Heterocycl. Chem.* **1989**, *1*, 30-84. Müller, K.; Sauer J. Ketenacetale als Dienophile: Reaktivität und Regiospezifität bei (4+2)-Cycloadditionen mit inversem Elektronenbedarf *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2541-2544.
- (134f) Sauer, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, **1996**, *6*, 901-955.
- (135) Coates, W. J.; McKillop, A. Preparation of 4-Amino-3(2H)-pyridazinones by Direct Amination of 3(2H)-Pyridazinones with Hydrazine *Heterocycles* **1989**, *29*, 1077-1090.

- (136) Mitchinson, A.; Blackaby, W. P.; Bourrain, S.; Carling, R. W.; Lewis, R. T. Synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyridazines and pyrazino[2,3-*d*]pyridazines - novel classes of GABA_A receptor benzodiazepine binding site ligands *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2257-2260.
- (137) Blurton, P.; Burkamp, F.; Fletcher, S. R.; Hollingworth, G. J.; Jones, A. B.; Mciver, E. G.; Moyes, C. R.; Rogers, L. Amino-heterocycles as VR-1 antagonists for treating pain WO 2004/046133 A1, **2004**.
- (138) Bryant, R. D.; Kung, F.-A.; South, M. S. *J. Het.Chem.* **1995**, *32*, 1473-1476.
- (139) Norman, M. H.; Zhu, J.; Fotsch, C.; Bo, Y.; Chen, N.; Chakrabarti, P.; Doherty, E. M.; Gavva, N. R.; Nishimura, N.; Niery, T.; Ognyanov, V. I.; Rzasa, R. M.; Stec, M.; Surapaneni, S.; Tamir, R.; Viswanadhan, V. N.; Treano, J. J. S. Novel Vanilloid Receptor-1 Antagonists: 1. Conformationally Restricted Analogues of trans-Cinnamides *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3497-3514.
- (140) Cao, P.; Qu, J.; Burton G.; Rivero, R. A. Facile Synthesis of 6-Aryl 5-*N*-Substituted Pyridazinones: Microwave-Assisted Suzuki-Miyaura Cross Coupling of 6-Chloropyridazinones *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7204-7208.
- (141a) Crossland, I; Kofod, H. Dimethylation of Chloropyridazines *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 2131-2135.
- (141b) Romero, D. L.; Olmsted, R. A.; Poel, T. J; Morge, R. A.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Kopta, L. A.; Friis, J. M.; Hosley, J. D.; Stefanski, K. J.; Wishka, D. G.; Evans, D. B.; Morris, J.; Stehle, R. G.; Sharma, S. K.; Yagi, Y.; Voorman, R. L.; Adams, W. J.; Tarpley, W. G.; Thomas, R. C. Targeting Delavirdine/Ateviridine Resistant HIV-1: Identification of (Alkylamino)piperidine-Containing Bis(heteroaryl)piperazines as Broad Spectrum HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3769-3789.
- (143) Simonin, F.; Schmitt, M.; Laulin, J.P.; Laboureyras, E.; Jhamandas, J. H.; MacTavish, D.; Matifas, A.; Mollereau, C.; Laurent, P.; Parmentier, M.; Kieffer, B. L.; Bourguignon, J. J.; Simmonet, G. RF9, a potent and selective neuropeptide FF receptor antagonist, prevents opioid-induced tolerance associated with hyperalgesia *PNAS* **2006**, *103*, 466-471.
- (144) Tebib, S.; Bourguignon, J.J.; Wermuth, C. G. The active analog approach applied to the pharmacophore identification of benzodiazepine receptor ligands *J. Comput.-Aided Mol. Design* **1987**, *1*, 153-170.
- (145) Hechler, V.; Bourguignon, J.J.; Wermuth, C. G.; Mandel, P.; Maitre, M. γ -Hydroxybutyrate uptake by rat brain striatal slices *Neurochem. Res.* **1985**, *10*, 387-396.
- (146) Schmidt, C; Gobaille, S.; Hechler, V.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.J; Maitre, M. Anti-sedative and anti-cataleptic properties of NCS-382, a γ -hydroxybutyrate receptor antagonist *Eur. J. Pharmacol.* **1991**, *203*, 393-397.

- (147a) Raboisson, P.; Lugnier, C.; Müller, C.; Reimund, J.M.; Schultz, D.; Pinna, G.; Le Bec, A.; Basaran, H.; Desaubry, L.; Gaudiot, F.; Seloum, M.; Bourguignon, J.J. Design, synthesis and structure-activity relationships of a series of 9-substituted adenine derivatives as selective phosphodiesterase type-4 inhibitors *Eur. J. med. Chem.* **2003**, *38*, 199-214.
- (147b) Bourguignon, J.J.; Lugnier, C.; Schmitt, M.; Romain, M.; Macher, J.P. Dérivés de pyrazolotriazine, procédés de préparation et utilisations FR 2850653 A1, **2004**.
- (148) Wermuth, C. G.; Bourguignon, J.J.; Schlewer, G.; Gies, J.P.; Schoenfelder, A.; Melikian, A.; Bouchet, M.J.; Chantreux, D.; Molimard, J.C.; Heaulme, M.; Chambon, J.P.; Bizière, K. Synthesis and Structure-Activity Relationships of a Series of Aminopyridazine Derivatives of γ -Aminobutyric Acid Acting as Selective GABA-A Antagonists *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 239-249.

Contribution à l'étude chimique et
pharmacochimique de dérivés mono- bi- et
tricycliques de pyridazines

Résumé

Contribution à l'étude chimique et pharmacochimique de dérivés mono- bi- et tricycliques de pyridazines

La protéine kinase DYRK1A fait partie du groupe des CMGC kinases et est impliquée dans divers processus neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer.

Dans ce cadre, une étude topologique a été menée autour d'un hit imidazo[1,2-*b*]pyridazine identifié par un criblage biologique. Ce composé a servi à concevoir des inhibiteurs ATP-compétitifs de DYRK1A par l'utilisation de méthodes métallo-catalysées (Pd, Cu) pour introduire divers fragments fonctionnalisés.

Sur les soixante dérivés imidazo[1,2-*x*]azine synthétisés, sept composés ont montré une affinité nanomolaire pour DYRK1A (IC_{50} = 41-130 nM).

En parallèle de ce travail de pharmacochimie, le développement de nouvelles méthodologies de synthèse a visé à la polysubstitution régiosélective du cycle pyridazine.

En dernier lieu, nous avons donné les éléments et concepts permettant la construction de chimiothèques virtuelles dérivées de pyridazines et destinées à être criblées *in silico*.

Mots-clés : Protéine kinase DYRK1A, relations structure-activité, pyridazines, imidazo[1,2-*x*]azines, réactions métallo-catalysées, châssis moléculaires, chimiothèques virtuelles, criblage *in silico*

Abstract

Contribution to the chemical and pharmacological study of mono- bi- and tricyclic pyridazine derivatives

DYRK1A protein kinase belongs to the CMGC group and is involved in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease.

In this context we examined an imidazo[1,2-*b*]pyridazine hit identified by biological screening, through detailed structure-activity relationship studies. This compound was used to synthesize DYRK1A ATP-competitive inhibitors by using metallo-catalyzed methodologies (Pd, Cu) in order to introduce various functionalized moieties.

Out of the 60 derivatives synthesized, 7 compounds showed nanomolar activities (IC_{50} = 41-130 nM).

Beside this work of medicinal chemistry, new synthetic methodologies has been developed to regioselectively access polysubstituted pyridazine derivatives.

Finally, we developed data and concepts to establish virtual pyridazine libraries for *in silico* screening.

Keywords : DYRK1A kinase, structure-activity relationship, pyridazines, imidazo[1,2-*x*]azines, metallo-catalyzed reactions, scaffolds, virtual chemical libraries, *in silico* screening