



UNIVERSITE D'ORLEANS

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

Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA)

UNIVERSITE HASSAN II DE CASABLANCA

Laboratoire : Chimie Physique et Chimie Bio-organique (LCPCB)

THÈSE EN COTUTELLE INTERNATIONALE présenté par :

EJJOUMMANY Abdelaziz

Soutenue le : 24/09/2020

Pour obtenir le grade de :

Docteur de l'Université d'Orléans

et de l'Université Hassan II de Casablanca

Discipline : Chimie Organique

**Design et fonctionnalisation d'hétérocycles
originaux de type bicycliques [5-5] et tricycliques
[6-5-6] à visée thérapeutique potentielle**

THÈSE dirigée par :

M. Sylvain ROUTIER Professeur, Université d'Orléans, France

M. Mohamed AKSSIRA Professeur, Université Hassan II de Casablanca, Maroc

CO-ENCADRANTS :

M. Ahmed EL HAKMAOUI Professeur, Université Hassan II de Casablanca, Maroc

M. Frédéric BURON Maître de Conférences, HDR, Université d'Orléans, France

RAPPORTEURS :

M. Rachid Benhida Directeur de recherche CNRS – Université de Nice, France

M. El Mostapha Rakib Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal, Maroc

JURY :

M. Mohamed Safi Professeur, Université Hassan II de Casablanca, Maroc **(Président)**

M. Rachid Benhida Directeur de recherche CNRS – Université de Nice, France

M. Saïd YOUS Maître de Conférences, HDR, Université de Lille, France

M. Frédéric BURON Maître de Conférences, HDR, Université d'Orléans, France

M. Mohamed AKSSIRA Professeur, Université Hassan II de Casablanca, Maroc

M. Sylvain ROUTIER Professeur, Université d'Orléans, France

M. Ahmed EL HAKMAOUI Professeur, Université Hassan II de Casablanca, Maroc

M. El Mostapha Rakib Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal, Maroc

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

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), à l'Université d'Orléans, sous la direction des Professeurs G. Guillaumet, Ahmed El Hakmaoui et Mohamed Akssira. Il s'inscrit dans le cadre de l'accord de cotutelle signé entre l'Université d'Orléans et l'Université Hassan II de Casablanca-Maroc.

La première personne que je tiens à remercier est Monsieur Sylvain Routier, mon directeur de thèse, qui a su me donner la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux, tout en gardant un œil critique et avisé. De plus, je lui suis très reconnaissant pour la disponibilité, l'aide et la gentillesse qu'il m'a apportées durant cette période. Je le remercie également pour son aide inestimable lors de la rédaction de mon manuscrit de thèse. J'associe à ces remerciements Frédéric Buron pour les conseils qu'il m'a prodigués, ainsi que la confiance et le soutien qu'il m'a toujours accordés. Il a su me laisser prendre des initiatives et avec ses compétences, a contribué à ma formation scientifique. Il a toujours su être à l'écoute des étudiants de son laboratoire quelles que soient leurs doléances.

Mes plus vifs remerciements s'adressent aux Professeurs G. Guillaumet, M. Akssira et Ahmed El Hakmaoui, à qui je suis particulièrement reconnaissant pour m'avoir donné cette opportunité et m'avoir ouvert le chemin sur lequel je suis aujourd'hui.

Je tiens à exprimer ma gratitude aux Professeurs Rachid Benhida et Said Youss pour avoir aimablement accepté de juger ce travail. Mes remerciements s'adressent également aux Professeurs Mohamed Safi et El Mostapha Rakib qui me font l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury.

Une pensée particulière au Dr PLÉ Karen, aux membres des laboratoires 10 et 9 : Rabiaa, Jonathan, Nuno, Matthieu, Anthony, Pierre, Sandra, Alex, Aga, Clémentine, Mazarine, ainsi que tous les anciens. Je leur dis merci pour toutes les discussions tant au niveau chimie que personnelles. Des remerciements chaleureux à mes frères et sœurs maghrébins : Kamal Jouad, Hamid, Mohamed Hmaimssa, Marouan, Hicham, Simo, Nabil Mohssine, Badr Jismy, Mohammed Elhafi, Jouha Jabrane, Loubidi Mohammed, Mohammed Zaki, Mohammed Nass, Allal, Himafi jaouad, Halima, Zahira, khadija, pour tous les moments agréables qu'on a passés ensemble.

Un grand merci à tous les membres de l'ICOA, qui au cours de ces trois années, m'ont encouragé, aidé et permis de réaliser ce travail dans une ambiance sympathique et tout particulièrement à : Sophie, Marie-Madeleine le Floch, Yann Vital, Cyril Colas, Pascal Bouyssou,

Enfin, j'exprime ma plus profonde gratitude à ma mère et à ma famille pour leurs soutiens inconditionnels et indéfectibles durant ces années de thèse.

Liste des abréviations et nomenclature

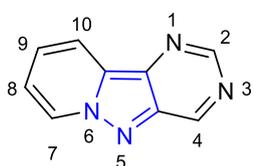
| | |
|-------|---|
| Ar | Aryle |
| Boc | <i>Tert</i> -butyloxycarbonyle |
| BOP | Hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium |
| CCM | Chromatographie sur couche mince |
| CDKs | Kinases dépendantes des cyclines |
| CuTC | 2-Thiophèncarboxylate de cuivre |
| coll. | Collaborateurs |
| Conv. | Conversion |
| Cy | Cyclohexyle |
| D | Doublet |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène |
| DCM | Dichlorométhane |
| Dd | Doublet de doublet |
| DME | 1,2-Diméthoxyéthane |
| DMF | N,N-Diméthylformamide |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde |

| | |
|------------------|---|
| Dppf | 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène |
| dt | Doublet de triplet |
| EP | Ether de pétrole |
| éq. | Equivalent |
| h | Heure |
| Har | Proton aromatique |
| (Hét)Ar | Hétéroaromatique |
| HRMS | Spectroscopie de masse à haute résolution |
| HMPA | Hexaméthylphosphoramide |
| HOBT | Hydroxybenzothiazole |
| Hz | Hertz |
| IC ₅₀ | Concentration inhibitrice médiane |
| IR | Infra-rouge |
| J | Constante de couplage |
| Jrs | Jour |
| m | Multiplet |
| Me | Méthyle |
| mg | Milligramme |

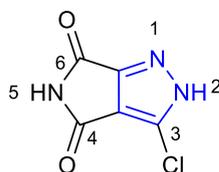
| | |
|--------|---|
| Min | Minute |
| mL | Millilitre |
| mmol | Millimole |
| M.O. | Micro-Ondes |
| NMP | <i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone |
| Nu | Nucléophile |
| PE | Ether de Pétrole |
| Ph | Phényle |
| PMB | <i>p</i> -Méthoxybenzyle |
| ppm | Partie par million |
| PyBrOP | Hexafluorophosphate de Bromo-tris-pyrrolidino phosphonium |
| q | Quadruplet |
| Rdt | Rendement |
| Rf | Rapport frontal |
| RMN | Résonance magnétique nucléaire |
| RSA | Relation structure activité |
| RX | Rayons X |
| s | Singulet |

| | |
|-----------|---|
| S_{EAr} | Substitution électrophile aromatique |
| S_{NAr} | Substitution nucléophile aromatique |
| t | Triplet |
| T | Température |
| t.a. | Température ambiante |
| Td | Triplet de doublet |
| TFA | Acide trifluoroacétique |
| THF | Tétrahydrofurane |
| TOS | Target oriented synthesis |
| Tps | Temps |
| Xantphos | 4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène |
| δ | Déplacement chimique |

La nomenclature des principaux squelettes retrouvés dans cette thèse suit celle proposée dans la figure ci-dessous :



Pyrido[1', 2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine



Pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole



Pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

Les molécules présentées dans le manuscrit dont le numéro est précédé par un **L** correspondent à des produits issus de la littérature.

Table des matières

| | |
|--|----|
| REMERCIEMENTS | 3 |
| LISTE DES ABREVIATIONS ET NOMENCLATURE | 5 |
| LISTE DES TABLEAUX..... | 12 |
| LISTE DES FIGURES..... | 12 |
| LISTE DES SCHEMAS | 13 |
| INTRODUCTION GENERALE | 16 |
| 1. LA DIVERSITE MOLECULAIRE | 16 |
| 1.1 LA SYNTHÈSE CIBLÉE OU TOS (TARGET-ORIENTED SYNTHESIS) | 18 |
| 1.2 LA CHIMIE COMBINATOIRE | 18 |
| 1.3 LA SYNTHÈSE VERS LA DIVERSITÉ, OU DOS (DIVERSITY-ORIENTED SYNTHESIS) | 19 |
| 2. OBJECTIFS DE LA THESE | 20 |
| CHAPITRE I : SYNTHÈSE ET REACTIVITÉ DES PYRIDOPYRAZOLOPYRIMIDINES..... | 24 |
| 1. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES PYRIDOPYRAZOLOPYRIMIDINES..... | 25 |
| 1.1 LES PRINCIPALES VOIES D'ACCÈS AUX PYRIDO[1', 2':1,5]PYRAZOLO[3,4-D]PYRIMIDINES I | 25 |
| 1.1.1 A partir de 2-amino-5,7-diphénylpyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile..... | 26 |
| 1.1.2 A partir d'iodure d'aminopyridinium..... | 29 |
| 1.2 VOIE D'ACCÈS AUX PYRIDO[1', 2':1,5]PYRAZOLO[4,3 -D]PYRIMIDINES II | 30 |
| 2. SYNTHÈSE ET REACTIVITÉ DE LA 2-(METHYLTHIO)PYRIDO[1',2':1,5]PYRAZOLO[4,3-D] PYRIMIDIN-4(3H)-ONE..... | 33 |
| 2.1 OBJECTIF DE RECHERCHE..... | 33 |
| 2.2 APPROCHE RETROSYNTHÉTIQUE | 34 |
| 2.3 SYNTHÈSE DU NOYAU PYRIDO[1',2':1,5]PYRAZOLO[4,3-D]PYRIMIDINE-4-ONE | 34 |
| 2.3.1 Accès à l'acide 2-(méthoxycarbonyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylique | 35 |
| 2.3.2 Synthèse de la 2-thio-2,3-dihydropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d] pyrimidin-4(1H)-one | 35 |
| 2.3.3 Conclusion | 37 |
| 3. ETUDE DE LA REACTIVITÉ DE LA 2-(METHYLTHIO)PYRIDO[1',2':1,5]PYRAZOLO[4,3-D] PYRIMIDIN-4(3H)-ONE..... | 37 |
| 3.1 REACTIVITÉ VIS-A-VIS D'ARYLATION DIRECTE DU DÉRIVÉ 7 | 38 |
| 3.1.1 Rappels bibliographiques | 38 |
| 3.1.2 Premières applications des principaux réactifs d'activation | 39 |
| 3.1.3 Application des méthodes d'activation à la formation directe des liaisons C-N, C-O, C-S et C-C | 40 |
| 3.2 ARYLATION DIRECTE DE LA POSITION C-4 DE COMPOSÉ 7 AU MOYEN DU PYBROP..... | 47 |
| 4. REACTIVITÉ DE LA POSITION C-2 DES COMPOSÉS 8, 9, ET 12 VIS-A-VIS DU COUPLAGE DE LIEBESKIND-SROGL | 50 |
| 4.1 RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LE COUPLAGE DE LIEBESKIND-SROGL..... | 51 |
| 4.1.1 Tentatives de couplage de Liebeskind-Srogl..... | 54 |
| 5. CONCLUSION..... | 57 |
| CHAPITRE II : LES PYRROLO[3,4-C]PYRAZOLES..... | 58 |
| 1. INTRODUCTION..... | 59 |

| | | |
|--|--|-----------|
| 2. | RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES PYRROLO[3,4-C]PYRAZOLE-4,6-(2H,5H)-DIONES..... | 59 |
| 2.1. | APPLICATIONS BIOLOGIQUES DES DERIVES PYRROLO[3,4-C]PYRAZOLE-4,6-(2H,5H)-DIONES | 59 |
| 2.1.1 | <i>Les pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-diones en tant qu'inhibiteurs potentiels du VIH-1.</i> | 59 |
| 2.1.2 | <i>Les pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-diones en tant qu'inhibiteurs potentiels de phosphatases CDC25</i> | 60 |
| 2.2. | PRINCIPALES VOIES D'ACCES AUX PYRROLO[3,4-C]PYRAZOLE-4,6-(2H,5H)-DIONES..... | 61 |
| 2.2.1 | Voie A : Accès via la préparation d'un dérivé pyrazole..... | 61 |
| 2.2.2 | Voie B : Accès via l'élaboration des dérivées maléimides..... | 62 |
| 3. | SYNTHESE DU NOYAU PYRROLO[3,4-C]PYRAZOLE | 63 |
| 3.1 | OBJECTIFS ET STRATEGIE | 63 |
| 3.2 | CONSTRUCTION DU SCAFFOLD..... | 64 |
| 4. | REACTIVITE DU BICYCLE PYRROLO[3,4-C]PYRAZOLE VIS-A-VIS DE COUPLAGE DE SUZUKI-MIYAJIMA 68 | |
| 4.1 | RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA REACTION DE COUPLAGE DE SUZUKI-MIYAJIMA | 68 |
| 4.2 | OPTIMISATION DES CONDITIONS DE COUPLAGE DE SUZUKI-MIYAJIMA | 69 |
| 4.3 | EXEMPLIFICATION..... | 70 |
| 5. | REACTIVITE DU BICYCLE PYRROLO[3,4-C]PYRAZOLE VIS-A-VIS DE LA REACTION DE BUCHWALD-HARTWIG..... | 73 |
| 5.1 | Rappels bibliographiques sur la réaction de couplage de Buchwald-Hartwig | 73 |
| 5.2 | Optimisation des conditions de couplage de Buchwald-Hartwig | 77 |
| 5.3 | Exemplification..... | 79 |
| 6. | CONCLUSION..... | 81 |
| CHAPITRE III : SYNTHESE ET REACTIVITE EN SERIE PYRAZOLO[5,1-B]THIAZOLE | | 83 |
| INTRODUCTION | | 84 |
| PARTIE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES PYRAZOLO[5,1-B]THIAZOLES | | 86 |
| 1. | INTERET ET SYNTHESE DES PYRAZOLO[5,1-B]THIAZOLES..... | 86 |
| 1.1. | INTERETS BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES..... | 86 |
| 1.1.1. | <i>Antagoniste de CRF1 (Corticotropin-Releasing Factor).....</i> | 86 |
| 1.1.2. | <i>Inhibiteur potentiel de la Mycobacterium tuberculosis</i> | 87 |
| 1.2. | PRINCIPALES VOIES DE SYNTHESE AUX PYRAZOLO[5,1-B]THIAZOLES | 87 |
| 1.2.1 | <i>Synthèse à partir du noyau pyrazole.....</i> | 88 |
| 1.2.2 | <i>Synthèse à partir du noyau thiazole.....</i> | 92 |
| PARTIE II: SYNTHESE ET FONCTIONNALISATION DE PYRAZOLO[5,1-B]THIAZOLES DISUBSTITUES..... | | 95 |
| 1. | INTRODUCTION ET OBJECTIFS | 95 |
| 2. | SYNTHESE DE PYRAZOLO[5,1-B]THIAZOLE 6, 7-DISUBSTITUES..... | 95 |
| 3. | REACTIVITE DE 6,7-DIPHENYL-PYRAZOLO[5,1-B]THIAZOLE..... | 97 |
| 3.1 | VIA COUPLAGE DE C-H ARYLATION | 97 |
| 3.1.1. | <i>La substitution électrophile aromatique SEAr.....</i> | 98 |
| 3.1.2. | <i>La carbométallation de type Heck.....</i> | 98 |
| 3.1.3. | <i>La séquence déprotonation-transmétallation.....</i> | 99 |
| 3.1.4. | <i>La séquence métallation-déprotonation concertée (CMD).....</i> | 100 |
| 3.2 | ETUDE DE L'INCORPORATION DE DEUTERIUM DANS LE COMPOSE 81 | 100 |
| 3.3 | TENTATIVES DE C-H ARYLATION | 101 |
| 3.4 | PREDICTION DE PKA DU PRODUIT 81 | 103 |
| 3.5 | EXEMPLIFICATION DE LA DOUBLE C-H ARYLATION | 104 |

| | | |
|---|---|------------|
| 3.6 | FONCTIONNALISATION PAR COUPLAGE DE SUZUKI-MIYAURA..... | 106 |
| 3.6.1 | <i>Synthèse du précurseur halogéné</i> | 106 |
| 3.6.2 | <i>Mise au point des conditions de la réaction de Suzuki-Miyaura</i> | 108 |
| 3.6.3 | <i>Caractérisation par diffraction de rayons X du composé 94</i> | 109 |
| 3.6.4 | <i>Exemplification de la réaction de Suzuki-Miyaura</i> | 110 |
| PARTIE III : SYNTHÈSE ET FONCTIONNALISATION DE PYRAZOLO[5,1-B]THIAZOLE TRISUBSTITUÉS | | 113 |
| 1. | SYNTHÈSE DE PYRAZOLO[5,1-B]THIAZOLE TRISUBSTITUÉS | 113 |
| 2. | REACTIVITÉS DES THIAZOLES VIA DES RÉACTIONS DE C-H ARYLATION | 115 |
| 3. | CONCLUSION : | 117 |
| CHAPITRE IV : SYNTHÈSE ET FONCTIONNALISATION DE NOUVEAUX PYRAZOLO[5,1-B]THIAZOL-6(5H)-ONE | | 118 |
| 1. | INTRODUCTION ET OBJECTIFS | 119 |
| 2. | SYNTHÈSE DE PYRAZOLO[5,1-B]THIAZOL-6(5H)-ONE : | 119 |
| 2.1 | Synthèse de la plateforme modulable | 119 |
| 3. | FONCTIONNALISATION DE LA POSITION C-6 DE PYRAZOLO[5,1-B]THIAZOL-6(5H)-ONE..... | 120 |
| 3.1 | Réactivité de la position C-6 vis-à-vis l'arylation par activation..... | 121 |
| 3.2 | Fonctionnalisation par O-alkylation | 121 |
| 4. | HALOGENATION | 123 |
| 4.1 | Halogénéation avec le N-halogéosuccinimide | 123 |
| 4.2 | Réaction de dibromation | 123 |
| 5. | REACTIVITÉ DES POSITIONS C-2 ET C-7 DU COMPOSÉ 135..... | 124 |
| 5.1 | Fonctionnalisation du composé 135 vis-à-vis de S _N Ar | 124 |
| 5.2 | Réaction d'halogène dance..... | 125 |
| 5.3 | Comparaison des spectres RMN ¹ H des composés 135 et 138 | 127 |
| 5.4 | Fonctionnalisation par couplage de Suzuki-Miyaura | 128 |
| 5.5 | Exemplification de la réaction de Suzuki-Miyaura | 129 |
| 6. | CONCLUSION..... | 131 |
| CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES | | 132 |
| PARTIE EXPÉRIMENTALE | | 138 |
| 1. | INDICATIONS GÉNÉRALES..... | 139 |
| 2. | MODES OPÉRATOIRES GÉNÉRAUX ET CARACTÉRISATIONS STRUCTURALES | 141 |

Liste des tableaux

| | |
|---|-----|
| Tableau 1 : Exemplification de l'arylation directe en position C-4. | 49 |
| Tableau 2 : Exemplification de couplage de Liebeskind-Srogl en position C-2 | 55 |
| Tableau 3 : Optimisation des conditions de couplage de Suzuki-Miyaura | 70 |
| Tableau 4 : Exemplification de couplage de Suzuki-Miyaura en position C-3. | 72 |
| Tableau 5 : Optimisation des conditions de couplage Buchwald-Hartwig | 79 |
| Tableau 6 : Exemplification de couplage de Buchwald-Hartwig en position C-3. | 80 |
| Tableau 7 : Optimisation de la réaction de double C-H arylation sur le composé 81 | 102 |
| Tableau 8 : Exemplification de réaction double C-H arylation sur le composé 81 | 104 |
| Tableau 9 : Halogénération régiosélective de 6,7-diphenyl-pyrazolo[5,1-b]thiazole | 107 |
| Tableau 10 : Optimisation des conditions de couplage de Suzuki-Miyaura | 109 |
| Tableau 11 : Exemplification de la réaction de Suzuki-Miyaura sur le dérivé 92 | 111 |
| Tableau 12 : Exemplification de réaction de condensation | 113 |
| Tableau 13 : Exemplification de réaction C-H arylation sur le composé 106 | 116 |
| Tableau 14 : Optimisation des conditions d'arylation directe via le PyBoP..... | 121 |
| Tableau 15 : Exemplification de O-alkylation en position C-6 | 122 |
| Tableau 16 : Réactions d'halogénations régiosélectives | 124 |
| Tableau 17 : Optimisation des conditions de la réaction d'halogénure danse..... | 126 |
| Tableau 18 : Optimisation des conditions du couplage de Suzuki-Miyaura au départ de 135 | 129 |
| Tableau 19 : Exemplification de la réaction de Suzuki-Miyaura sur le dérivé 135 | 129 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : L'Aspirine, premier anti-inflammatoire non stéroïdien de synthèse..... | 16 |
| Figure 2 : Comparaison entre synthèse ciblée, chimie combinatoire et synthèse orientée vers la diversité. | 17 |
| Figure 3 : Target-Oriented Synthesis (TOS), stratégie de synthèse ciblée. | 18 |
| Figure 4 : La chimie combinatoire, première stratégie pour occuper l'espace chimique..... | 19 |
| Figure 5 : La DOS permet d'occuper une grande partie de l'espace chimique..... | 20 |
| Figure 6 : Structures générales des hétérocycles étudiés au cours de cette thèse. | 21 |
| Figure 7 : Fonctionnalisation de pyrrolo[3,4-c]pyrazole | 22 |
| Figure 8 : Pyridopyrazolopyrimidine de type I. | 25 |
| Figure 9 : Structures de L28a-b et du Sildénafil | 32 |
| Figure 10 : Pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidines. | 33 |
| Figure 11 : L'équilibre tautomère de la fonction amide | 38 |
| Figure 12 : Réaction d'activation de la liaison C–O | 39 |
| Figure 13 : Réactifs d'activation | 40 |
| Figure 14 : Mécanisme du couplage au phosphonium à l'aide du BOP..... | 43 |
| Figure 15 : Mécanisme du couplage au phosphonium à l'aide du PyBroP | 44 |
| Figure 16 : Mécanisme d'arylation directe assistée par le PyBroP. | 47 |
| Figure 17 : Les composés choisis pour le couplage de Liebeskind-Srogl..... | 51 |
| Figure 18 : Pyrrolo[3,4-c]pyrazoles diversements substitués | 59 |
| Figure 19 : Pyrrolo[3,4-c]pyrazoles en tant qu'inhibiteurs potentiels du VIH-1..... | 60 |
| Figure 20 : Pyrrolo[3,4-c]pyrazoles en tant qu'inhibiteurs potentiels de CDC25 | 61 |
| Figure 21 : Le cycle catalytique de couplage de Suzuki-Miyaura..... | 69 |

| | |
|--|-----|
| Figure 22 | 73 |
| Figure 23 : Mécanisme de la réaction de Buchwald-Hartwig..... | 76 |
| Figure 24 : Ligands de Buchwald-Hartwig..... | 77 |
| Figure 25 : Le Xantphos..... | 77 |
| Figure 26 : Diversité de pyrrolo[3,4-c]pyrazoles..... | 82 |
| Figure 27 : Structures des pyrazolothiazoles..... | 84 |
| Figure 28 : Pyrazolo[5,1-b]thiazole utilisé en tant qu'antagoniste de CRF1..... | 86 |
| Figure 29 : Pyrazolo[5,1-b]thiazole présente une activité antituberculeuse..... | 87 |
| Figure 30 : Mécanisme de l'arylation directe pallado-catalysée..... | 98 |
| Figure 31 : Prédiction de PKa du produit 81 | 103 |
| Figure 32 : Diffraction de rayons X du composé 94 | 110 |
| Figure 33 : Chimiothèque pyrazolo[5,1-b]thiazole..... | 119 |
| Figure 34 : Comparaison des spectres RMN ¹ H des composés 135 et 138 | 128 |
| Figure 35 : Les perspectives des pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidines..... | 133 |
| Figure 36 : Fluorescence des pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidines..... | 133 |
| Figure 37 : Nomenclature et numérotation adoptée pour la partie expérimentale..... | 141 |

Liste des schémas

| | |
|--|----|
| Schéma 1 : Synthèse et fonctionnalisation du noyau pyrido[1',2':1,5]pyrazolo [4,3-d]pyrimidine..... | 22 |
| Schéma 2 : Voies d'accès aux pyrazolo[5,1-b]thiazoles..... | 23 |
| Schéma 3 : Synthèse du noyau pyrazolo[5,1-b]thiazol-6(5H)-one..... | 23 |
| Schéma 4 : Voie d'accès aux composés L2-4 | 26 |
| Schéma 5 : Voie d'accès au composé L8 | 27 |
| Schéma 6 : Voie d'accès au composé L10 | 27 |
| Schéma 7 : Voie d'accès aux composés L14a-c | 28 |
| Schéma 8 : Voie d'accès aux composés L22a-b | 30 |
| Schéma 9 : Voie d'accès aux composés L28a-b | 31 |
| Schéma 10 : Voie d'accès aux composés L31 | 33 |
| Schéma 11 : Approche rétrosynthétique du pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidine..... | 34 |
| Schéma 12 : voie d'accès au composé 2 | 35 |
| Schéma 13 : Synthèse du composé 3 | 36 |
| Schéma 14 : Voie d'accès au composé 7 | 37 |
| Schéma 15 : Formation du produit L33 | 41 |
| Schéma 16 : Formation des composés L34-35 | 41 |
| Schéma 17 : Synthèse du composé L37 | 42 |
| Schéma 18 : Activation par le BOP..... | 42 |
| Schéma 19 : Arylation directe avec un acide boronique..... | 45 |
| Schéma 20 : Arylation directe avec un acide boronique..... | 45 |
| Schéma 21 : L'activation au PyBroP..... | 46 |
| Schéma 22 : Couplage orthogonal en présence du PyBroP..... | 46 |
| Schéma 23 : Activation au PyBroP suivie du couplage Suzuki-Miyaura..... | 46 |
| Schéma 24 : Essai d'arylation directe de la position C-4 du composé 7 | 48 |
| Schéma 25 : Séquence de couplage Liebeskind-Srogl..... | 51 |
| Schéma 26 : Couplage Liebeskind-Srogl sur les thioéthers hétéroaromatiques..... | 52 |
| Schéma 27 : Couplage du thioester L54 avec des acides boroniques sans palladium..... | 52 |

| | |
|---|-----|
| Schéma 28 : Couplages de Liebeskind-Srogl sous irradiations micro-ondes..... | 53 |
| Schéma 29 : Mécanisme du couplage de Liebeskind-Srogl | 53 |
| Schéma 30 : Formation du bicyclic pyrrolo[3,4-c]pyrazole..... | 62 |
| Schéma 31 : Voie d'accès au composé L65 | 62 |
| Schéma 32 : Synthèse du composé L72 | 63 |
| Schéma 33 : Rétrosynthèse de la formation du bicyclic pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione..... | 64 |
| Schéma 34 : Voie d'accès aux composés 31 et 32 | 65 |
| Schéma 35 : Formation du composé 34 | 65 |
| Schéma 36 : Réaction d'oxydation de Pinnick sur les pyrazoles 31 et 32 | 66 |
| Schéma 37 : Formation des amides 37- 40 | 66 |
| Schéma 38 : Saponification des composés 37-40 | 67 |
| Schéma 39 : Cyclisation des composés 41- 44 | 67 |
| Schéma 40 : Couplage de Suzuki-Miyaura..... | 68 |
| Schéma 41 : Réaction de couplage de Buchwald-Hartwig | 74 |
| Schéma 42 : Nouvelle méthode catalytique permettant l'accès aux amines | 74 |
| Schéma 43 : Utilisation de t-BuONa comme base..... | 75 |
| Schéma 44 : Utilisation de LiHMDS comme base | 75 |
| Schéma 45 : Optimisation des conditions de couplage de Buchwald-Hartwig..... | 78 |
| Schéma 46 : Exemplification de couplage de Buchwald-Hartwig..... | 79 |
| Schéma 47 : Principales voies d'accès aux pyrazolo[5,1-b]thiazoles..... | 88 |
| Schéma 48 : Différents voies d'accès aux pyrazolo[5,1-b]thiazoles selon Peseke. | 89 |
| Schéma 49 : Voie d'accès au composé L82 | 90 |
| Schéma 50 : Voie d'accès au composé L85 | 91 |
| Schéma 51 : Voie d'accès au composé L89 | 92 |
| Schéma 52 : Synthèse du composé L91 | 92 |
| Schéma 53 : Synthèse du composé L94 | 93 |
| Schéma 54 : Formation du composé L97 | 93 |
| Schéma 55 : Formation du composé L99 | 94 |
| Schéma 56 : Synthèse et fonctionnalisation des pyrazolo [5,1-b]thiazoles 6, 7-disubstitués..... | 95 |
| Schéma 57 : Méthodologie envisagée pour préparer des pyrazolo[5,1-b]thiazoles 6,7-disubstitués | 95 |
| Schéma 58 : Voie d'accès aux composés 77- 80 | 96 |
| Schéma 59 : Formation du composé 81 | 96 |
| Schéma 60 : Couplage de C-H arylation | 97 |
| Schéma 61 : Activation par substitution électrophile aromatique S_EAr | 98 |
| Schéma 62 : Carbopalladation de type Heck..... | 99 |
| Schéma 63 : Activation par la séquence déprotonation-transmétallation..... | 100 |
| Schéma 64 : Séquence de métallation-déprotonation concertée (CMD)..... | 100 |
| Schéma 65 : Etude de l'incorporation de deutérium dans le composé 81 | 101 |
| Schéma 66 : Synthèse du précurseur halogéné via NXS | 106 |
| Schéma 67 : Synthèse et fonctionnalisation du bicyclic pyrazolo[5,1-b]thiazole | 117 |
| Schéma 68 : Voie d'accès au composé 125 | 120 |
| Schéma 69 : O-alkylation du dérivé 125 | 122 |
| Schéma 70 : Halogénéation de 126 avec le N-chlorosuccinimide | 123 |

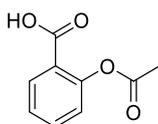
| | |
|--|-----|
| Schéma 71 : Halogénéation de 126 avec le N-halogéosuccinimide | 123 |
| Schéma 72 : Essai de fonctionnalisation de composé 135 vis-à-vis de S_NAr | 125 |
| Schéma 73 : Réaction d'halogène danse | 126 |
| Schéma 74 : Synthèse et fonctionnalisation du bicyclic pyrazolo[5,1-b]thiazol-6(5H)-on..... | 131 |
| Schéma 75 : Trois familles hétérocycliques développées | 132 |
| Schéma 76 : Synthèse et fonctionnalisation de pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidines..... | 133 |
| Schéma 77 : Les perspectives des pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidines..... | 133 |
| Schéma 78 : Synthèse et fonctionnalisation de pyrrolo[3,4-c]pyrazoles | 134 |
| Schéma 79 : Perspectives de fonctionnalisation du noyau pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione..... | 135 |
| Schéma 80 : Conception d'une chimiothèque de pyrazolo[5,1-b]thiazole tétrasubstitués..... | 135 |
| Schéma 81 : Synthèse et fonctionnalisation de pyrazolo[5,1-b]thiazole tri-substitués | 136 |
| Schéma 82 : Synthèse et fonctionnalisation du bicyclic pyrazolo[5,1-b]thiazol-6(5H)-one..... | 136 |
| Schéma 83 : Perspectives de fonctionnalisation du pyrazolo[5,1-b]thiazoles | 136 |

Introduction générale

1. La diversité moléculaire

Depuis des décennies, les chimistes organiciens et les biologistes ont déployés des efforts considérables pour la découverte de nouveaux composés biologiquement actifs susceptibles d'aboutir à de nouveaux médicaments. Dans ce contexte, la chimie hétérocyclique représente l'un des plus vastes domaines d'applications en chimie organique. Elle a contribué au développement de la société d'un point de vue industriel, en particulier le domaine pharmaceutique, dans le sens où elle a permis d'améliorer la qualité de vie des patients et au niveau fondamental aidé à la compréhension de multiples processus biologiques.¹

En effet, Les petites molécules hétérocycliques sont apparues comme un outil efficace pour explorer les fondements de la vie, participant ainsi à l'élaboration de la médecine moderne.² Les petites molécules ont été les premières à soigner et à soulager des pathologies. A titre d'exemple on peut citer l'acide acétylsalicylique (*l'Aspirine*) qui a été synthétisé pour la première fois par Hoffman en 1894, par acétylation de l'acide salicylique. Cette molécule sera d'ailleurs commercialisée par Bayer dès 1899 et est toujours sur le marché (**Figure 1**).



Acide acétylsalicylique (*Aspirine*)

Figure 1: *L'Aspirine, premier anti-inflammatoire non stéroïdien de synthèse.*

Afin de donner naissance à de nouveaux médicaments et de bien construire les Relations Structures - Activités (RSA), les chimistes organiciens disposent aujourd'hui d'outils performants comme, la modélisation moléculaire, la cristallographie, les mesures d'activités d'inhibition ou d'affinité substrat-enzyme. Cependant afin d'augmenter les chances

¹ Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777-2812.

² a) Schreiber, S. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1127-1152. b) Schreiber, S. L. *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 51-60. c) Stockwell, B. R. *Nat. Rev. Genet.* **2000**, *1*, 116-125. d) O' Connor, C. J.; Laraia, L.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4332-4345.

de trouver de nouveaux composés actifs et brevetables, il s'avère toujours nécessaire d'apporter de l'originalité aux molécules.

L'espace chimique représente l'ensemble des molécules organiques qu'il serait théoriquement possible de synthétiser en combinant les atomes (C, H, O, N, P, S) dans des petites structures à 5 ou 6 chaînons, polycycliques, souvent substituées, dans le minimum de temps.

Trois paramètres principaux sont retenus pour créer cette diversité, à savoir :

- La diversité des groupements fonctionnels.
- La diversité stéréochimique.
- La diversité des squelettes ou scaffold central.

Lors de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la diversité des squelettes et des groupements fonctionnels. En effet, suivant la stratégie de synthèse employée, ces critères de diversité seront plus ou moins respectés. Nous pouvons différencier trois approches qui se distinguent par la chronologie, par leur philosophie et par la couverture de l'espace chimique *via* les produits synthétisés.

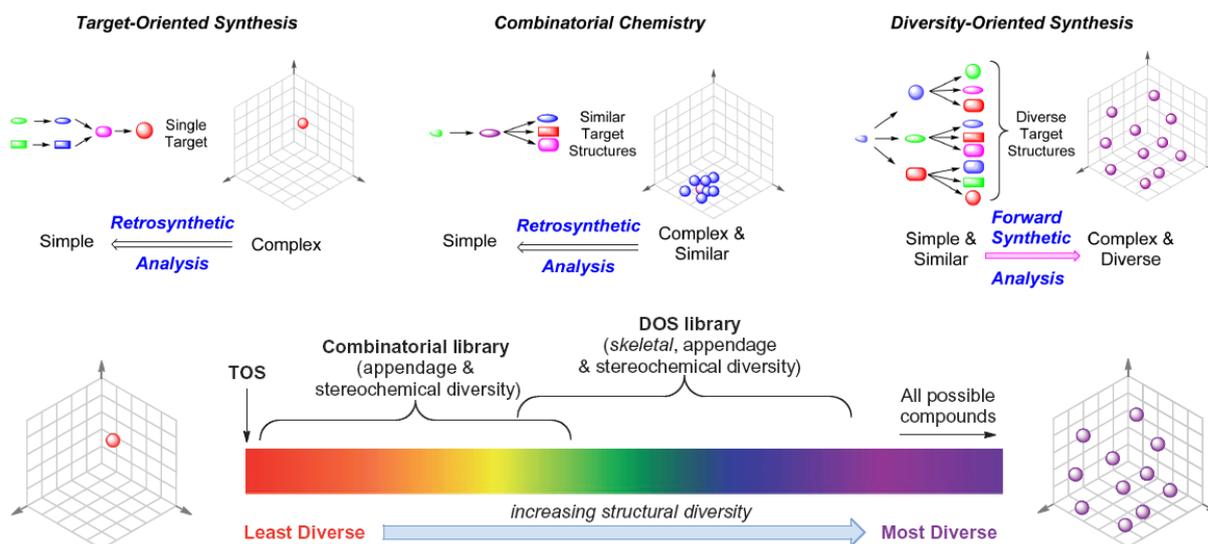


Figure 2 : Comparaison entre synthèse ciblée, chimie combinatoire et synthèse orientée vers la diversité.³

³ Spandl, R. J.; Diaz-Gavilan, M.; O'Connell, K. M. G.; Thomas, G. I.; Spring, D. R. *Chem. Rec.* **2008**, *8*, 129-142.

1.1 La synthèse ciblée ou TOS (Target-Oriented Synthesis)

L'approche TOS (pour Target Oriented Synthesis) est la méthode la plus ancienne et la plus simple, mais aussi la moins diversifiée et la moins évolutive. Elle consiste en la synthèse d'un seul composé d'intérêt identifié et actif, la cible est alors connue, son inhibiteur de choix également. Cette approche est alors plus apparentée à une approche rétrosynthétique (**Figure 3**) utilisée en synthèse totale (l'exemple de produits naturels). Ainsi les chimistes pensent aux connexions et déconnexions possibles pour créer ce composé. Cependant du fait du temps que cette stratégie nécessite pour sa mise en place, celle-ci semble plutôt inadaptée à la découverte rapide de nouveaux composés.⁴

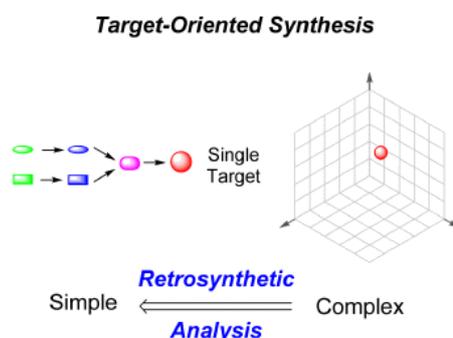


Figure 3 : *Target-Oriented Synthesis (TOS), stratégie de synthèse ciblée.*

1.2 La chimie combinatoire

La chimie combinatoire a permis de créer un premier échelon de diversité, par la modification de groupements fonctionnels ou en faisant varier la stéréochimie de centres asymétriques (**Figure 4**). Cette stratégie a connu un essor grâce aux progrès des techniques biophysiques permettant de réaliser des criblages à haut-débit (High-Throughput Screening, HTS). Cela a alors rendu plus aisée la détermination des candidats les plus efficaces.

⁴ O'Connell, K. M.; Galloway, W. R.; Spring, D. R. *Synthesis: Basics and Applications in Organic Synthesis, Drug Discovery, and Chemical Biology* **2013**, 1–26.

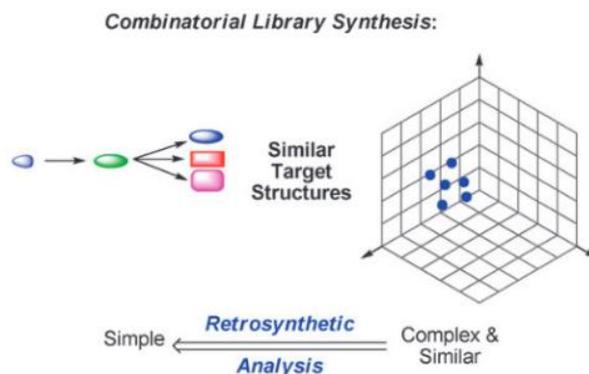


Figure 4 : La chimie combinatoire, première stratégie pour occuper l'espace chimique.

Cette approche a donné un accès à la découverte de molécules agissant sur des cibles différentes mais souvent de structures semblables. Finalement cette approche n'a pas été suffisante pour compléter les lacunes de l'espace chimique. En se concentrant sur deux paramètres parmi les trois cités précédemment, les variations du squelette central semblent nécessaires pour continuer les efforts de la diversification.

1.3 La synthèse vers la diversité, ou DOS (Diversity-Oriented Synthesis)

Au début des années 2000,⁵ les chimistes se sont posés la question de : comment permettre toujours plus de diversité ? La synthèse orientée vers la diversité (ou DOS pour Diversity Oriented Synthesis) répond à cette question. Cette stratégie plus récente vise à corriger la faille de la chimie combinatoire. Ainsi en reprenant les bibliothèques de molécules déjà synthétisées, la stratégie consiste à faire changer le corps central du scaffold, pour obtenir de façon exponentielle des nouveaux composés, variés, polysubstitués, occupant une grande place dans l'espace chimique (Figure 5).⁶

C'est dans cet axe que se situe mon travail de thèse.

⁵ Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3867–3870.

⁶ (a) Galloway, W. R. J. D.; Bender, A.; Welch, M.; Spring, D. R. *Chem. Commun.* **2009**, *18*, 2446-2462; (b) O' Connor, C. J.; Beckmann, H. S. G.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4444-4456; (b) Nielsen, T. E.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48–56.

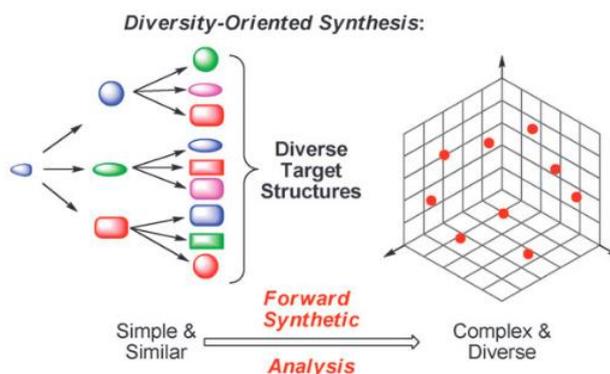


Figure 5 : La DOS permet d'occuper une grande partie de l'espace chimique.

2. Objectifs de la thèse

Les pyrazoles sont des hétérocycles à cinq chaînons qui constituent une classe de composés particulièrement utiles en synthèse organique. Ce sont les cycles les plus étudiés de la famille des azoles. En effet, le motif pyrazole est une structure hétérocyclique très importante portée par de nombreux composés biologiquement actifs.⁷ Cet hétérocycle est également très présent dans l'agrochimie et est présent dans de nombreux composés herbicides, fongicides et insecticides.⁸ Par ailleurs, cette structure est particulièrement rare dans la nature, ceci est dû à la difficulté de générer la liaison *N-N*. En effet, à notre connaissance, seule la withasomnine, alcaloïde contenant un motif pyrazole, a été isolée à partir d'une plante (*withania somnifera* Dum) et a trouvé une application dans la médecine traditionnelle indienne pour traiter des troubles légers de douleur et de dépression (effets analgésiques et antidépresseurs).⁹

Cette lacune a conduit les chimistes organiciens à développer des composés synthétiques contenant le motif pyrazole, qui ont trouvé de nombreuses applications dans différents domaines tels que la technologie, la médecine et l'agriculture. En particulier, ils sont décrits comme des antibactériens, antifongiques, anticancéreux, antidépresseurs, anti-inflammatoires, antituberculeux, antioxydants ainsi que des agents antiviraux.^{10, 11}

⁷ (a) N.-T. Ha-Duong, S. Dijols, C. Marques-Soares, C. Minoletti, P. M. Dansette, D. Mansuy, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3622-3631. (b) T. de Paulis, K. Hemstapat, Y. Chen, Y. Zang, S. Saleh, D. Alagille, R. M. Baldwin, G. D. Tamagnan, P.J. Conn. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 3332-3344.

⁸ C. Lamberth, *Heterocycles*, **2007**, *71*, 1467-1502.

⁹ H. B. Schroter, D. Neumann, A. R. Katritzky, R. J. Swinbourne, *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 2895-97.

¹⁰ 1. Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984-7034.

Malgré la présence du motif pyrazole dans de nombreux composés, il devient rare de le retrouver dans des polycycles fusionnés. C'est pour répondre à ce défaut que nous avons mené ces travaux qui se sont articulés autour de la synthèse de structures tricycliques [6-5-6] ou bicycliques [5-5] avec un motif pyrazolique commun (**Figure 6**) et ce, au départ de matières commerciales ou facilement accessibles. La fonctionnalisation interviendra par la suite pour concevoir une librairie diversifiée.

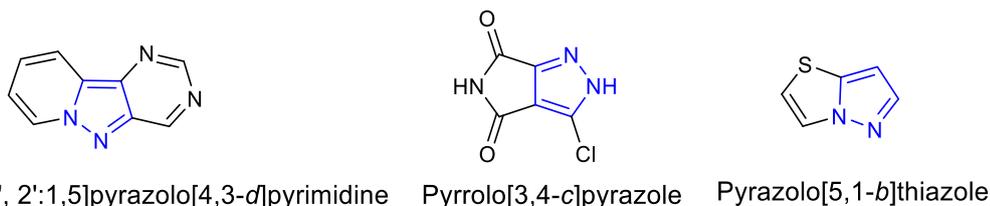


Figure 6 : Structures générales des hétérocycles étudiés au cours de cette thèse.

Au regard de l'état de l'art exposé dans les chapitres suivants, la construction de ces squelettes polyfonctionnalisés demeure un challenge. Nous avons proposé de développer des voies de synthèse originales pour atteindre des structures versatiles puis d'en étudier la réactivité en créant ou coupant des liaisons, C-C, C-N, C-O ou C-S. L'utilisation de réactions de S_NAr , de couplage de type Suzuki-Miyaura, C-H arylation, Liebeskind-Srogl ou encore Buchwald-Hartwig ont permis de former rapidement de multiples exemples de molécules. Si ces réactions sont très largement employées aujourd'hui, il nous a fallu découvrir et optimiser les conditions pour les rendre compatibles avec nos structures. Nous n'avons donc pas hésité à employer des techniques modernes, comme l'irradiation micro-ondes, pour accélérer les réaction, limiter les sous-produits et de fiat augmenter les rendements, rendant ainsi les méthodes décrites attractives. .

Ce manuscrit sera divisé en deux grandes parties : une partie théorique et une partie expérimentale.

❖ La partie théorique s'articulera en quatre chapitres

Le premier chapitre évoquera la préparation du noyau pyrido[1', 2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine à partir de l'iodure d'aminopyridinium commercial et de l'acétylènedicarboxylate

¹¹ Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M. biologically active pyrazole derivatives. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 16–41.

de diméthyle (DMAD). La réactivité offerte par ce tricycle *via* des réactions de couplages pallado-catalysées sera ensuite présentée. (**Schéma 1**).

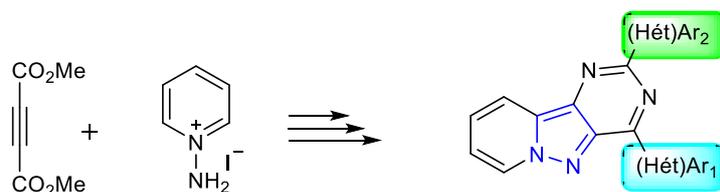


Schéma 1 : Synthèse et fonctionnalisation du noyau pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidine.

Ce travail, une fois finalisé, offrira la possibilité d'accéder à une librairie de pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidines et leurs dérivés hautement fonctionnalisés par des (hét)aryles en positions C-2 et C-4.

Dans le deuxième chapitre, nous présenterons une nouvelle voie d'accès aux dérivés pyrrolo[3,4-c]pyrazoles. Cette voie de synthèse nous permettra de fonctionnaliser la position N-2 par des aryles (R_2), et d'introduire des groupements de type méthyle ou *p*-méthoxybenzyle (R_1) en position N-5. Ensuite, la réactivité de la position C-3 vis-à-vis des couplages pallado-catalysés de type Suzuki-Miyaura et Buchwald-Hartwig (R_3) sera explorée (**Figure 7**).

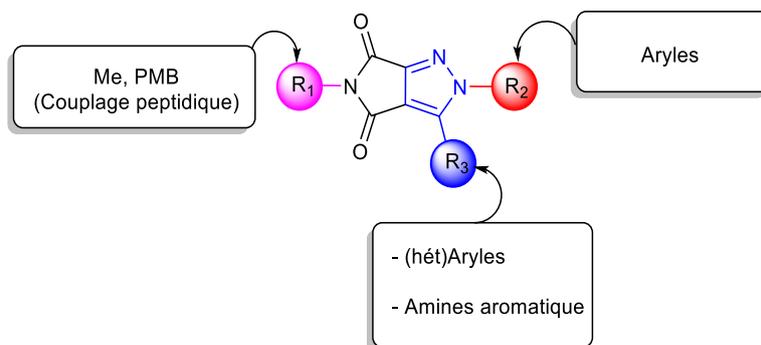


Figure 7 : Fonctionnalisation de pyrrolo[3,4-c]pyrazole

Dans le troisième chapitre, nous décrivons des nouvelles méthodes de synthèse donnant accès à des pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles. Nous avons ainsi pu étudier la réactivité des positions C-2 et C-3 *via* des réactions d'arylation et d'hétéroarylation catalysées par des complexes de palladium. Nous terminerons ce chapitre par la présentation des voies d'accès aux composés pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles trisubstitués.

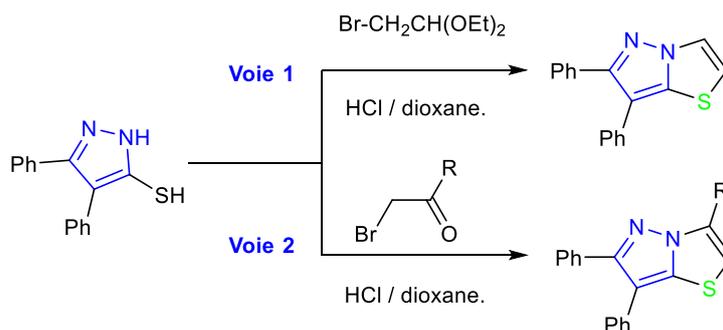


Schéma 2 : Voies d'accès aux pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles.

Le quatrième chapitre, sera réservé à la synthèse d'un noyau 5-*H*-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole-6-one possédant cinq sites potentiellement modulables. Une fois cette entité élaborée, nous présenterons différents types de fonctionnalisation permettant la préparation de nouvelles bibliothèques de composés ayant comme structure de base le motif bicyclique fusionné à 5-5 chaînons de type pyrazolo[5,1-*b*]thiazole.

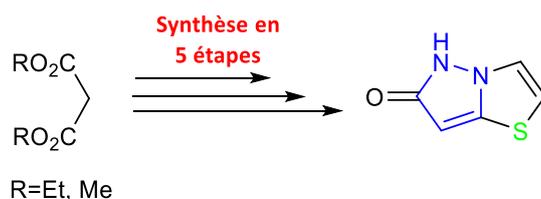


Schéma 3 : Synthèse du noyau pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one

Une conclusion générale finalisera le manuscrit, dans laquelle seront résumés les principaux résultats obtenus au cours de ce travail, et nous évoquerons les nombreuses perspectives offertes par ces études de modulations chimiques d'hétérocycles originaux.

❖ La partie expérimentale :

Au cours de cette partie, nous détaillerons les modes opératoires et les données expérimentales (Rendement, Aspect, Point de fusion, RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{19}F , IR, HRMS...) pour chaque nouveau produit synthétisé.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des pyridopyrazolopyrimidines

1. Etude bibliographique sur les pyridopyrazolopyrimidines

Les tricycles azotés présentent un fort potentiel pour la formation de molécules bioactives¹². Ils sont essentiels car ils permettent de générer une large gamme de chimiothèques. Celles-ci, engagées dans des campagnes de screening à haut débit viseront à identifier des substances possédant une activité thérapeutique et pharmacologique.

Dans ce contexte, il apparaît que les dérivés hétéroaromatiques tricycliques contenant un pyrazole et un enchaînement de trois cycles fusionnés de type [6, 5, 6] aient été moins examinés que les autres systèmes. De ce fait, dans cette partie, nous résumerons les différentes voies d'accès aux pyridopyrazolopyrimidines et à leurs dérivés puis nous évoquerons leurs propriétés biologiques et/ou thérapeutiques.¹³

Les pyridopyrazolopyrimidines existent sous plusieurs formes, isomères les unes par rapport aux autres telles que : les pyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, pyrido[4',3':3,4]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, pyrido[3,2-*c*]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, pyrido[1', 2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines et pyrido[1', 2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidines.

L'isomère [3,4-*d*] étant déjà en cours d'étude dans notre laboratoire, nous avons choisi de nous intéresser dans ce chapitre à l'isomère pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*] pyrimidines I pour évaluer s'il pouvait générer des différences de réactivité et compléter l'espace chimique associé.

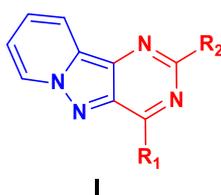


Figure 8 : Pyridopyrazolopyrimidine de type I.

1.1 Les principales voies d'accès aux pyrido[1', 2':1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines I

Les pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines sont représentées dans la littérature depuis les années 80. Cet hétérocycle peut logiquement se construire à partir de deux voies de synthèse :

¹² Samuel Gibson, Ross McGuire, et David C. Rees, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, *39*, 4065-72.

¹³ D. K. Jung, M. J. Alberti, *WO2006086539*, **2006**; *Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 249218.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

- À partir de 2-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbonitrile.
- À partir de l'iodure d'aminopyridinium, méthode développée au sein de notre équipe.

1.1.1 A partir de 2-amino-5,7-diphénylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbonitrile

La première méthode décrite en 1981 par Arques et *coll.*¹⁴ fait intervenir, lors de la première étape, la formation du squelette pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinique correspondant. Pour ce faire, la cyclisation de la 2-amino-5,7-diphénylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbonitrile **L1a** avec des nitriles aliphatiques et aromatiques dans le dioxane, en présence du chlorure d'hydrogène, a permis d'obtenir les produits de cyclisation **L2** et **L3** avec des rendements corrects. Cette même cyclisation au départ de **L1b**, a également été effectuée dans le benzène avec le DMA-DMF, conduisant au tricycle souhaité **L4** (Schéma 4).

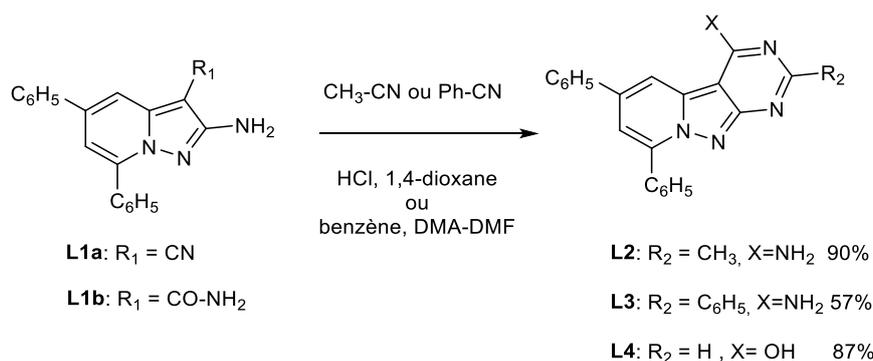


Schéma 4 : Voie d'accès aux composés L2-4

Ensuite, dans la continuité de leurs travaux de synthèse sur ce type de tricycles, les membres de cette même équipe¹⁵ ont réalisé plusieurs réactions au départ du 2-amino-5,7-diphénylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbonitrile (Schéma 5).

La première méthode qu'ils ont mis en place permet d'accéder à des dérivés pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidiniques monosubstitués en position C-4. En effet, en plaçant **L1a** et du diméthylformamide-diméthylacétal au reflux du benzène pendant 24 h, le dérivé intermédiaire **L5** est isolé avec un rendement de 82%. Ce dernier réagit avec du sulfure d'hydrogène dans l'acétone pour générer le dérivé **L6**.

¹⁴ A. Arques et al., *Synthesis* **1981**, 11, 910-912.

¹⁵ P. Molina, A. Arques, H. Hernandez, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 627-638.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

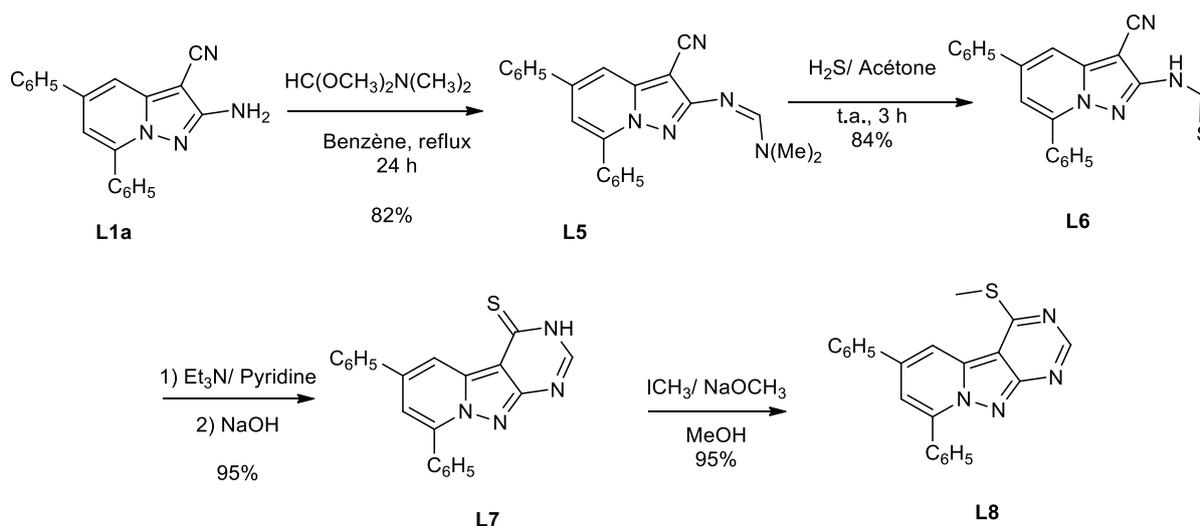


Schéma 5 : Voie d'accès au composé L8

La thioformylamine **L6** est traitée dans un premier temps avec un mélange Et_3N /pyridine puis subit un réarrangement¹⁶ en présence d'hydroxyde de sodium afin de générer la pyrimidine-4-thione correspondante **L7** avec un rendement de 95% qui, par une méthylation en présence d'iodométhane et de méthanolate de sodium dans le méthanol, fournit le dérivé souhaité **L8** avec un excellent rendement (Schéma 5).

La pyrimidine-1,3-dithione **L9**, obtenue *via* la condensation de l'aminonitrile **L1a** avec du disulfure de carbone au reflux de la pyridine, subit à son tour une double *S*-méthylation dans les mêmes conditions que celles citées précédemment, pour conduire au dérivé 2,4-disubstitué **L10** avec un bon rendement de 80% (Schéma 6).

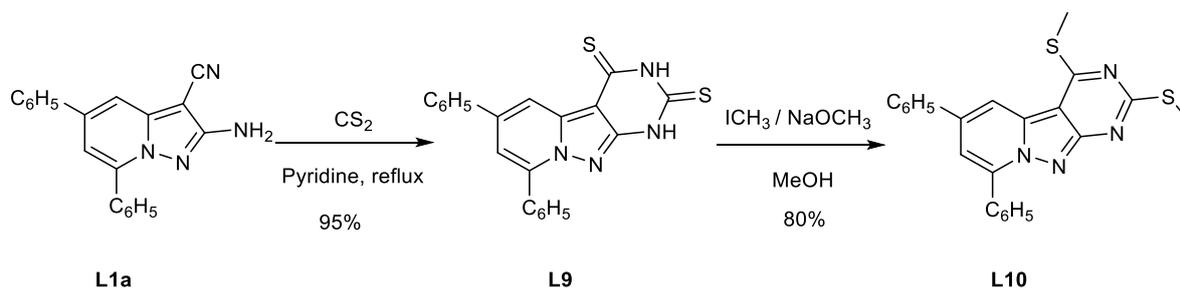


Schéma 6 : Voie d'accès au composé L10

¹⁶ H. J. Bestmann, Dr. K. Rostock, and cand. Chem. H. Dornauer, *Angew. Chem. internat. Edit.* **1966**, *5*, 288-298.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

A remarquer que d'autres dérivés de pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidiniques ont été obtenus à partir de **L1a**. Lors de cette approche, le dérivé **L1a** mis en réaction avec l'hydroxylamine conduit au produit **L11** qui, à son tour, subit une cyclisation en présence de la *N,N*-diméthylformamide-diméthylacétyl. Cette annélation a permis d'obtenir le composé **L12** (Schéma 7).

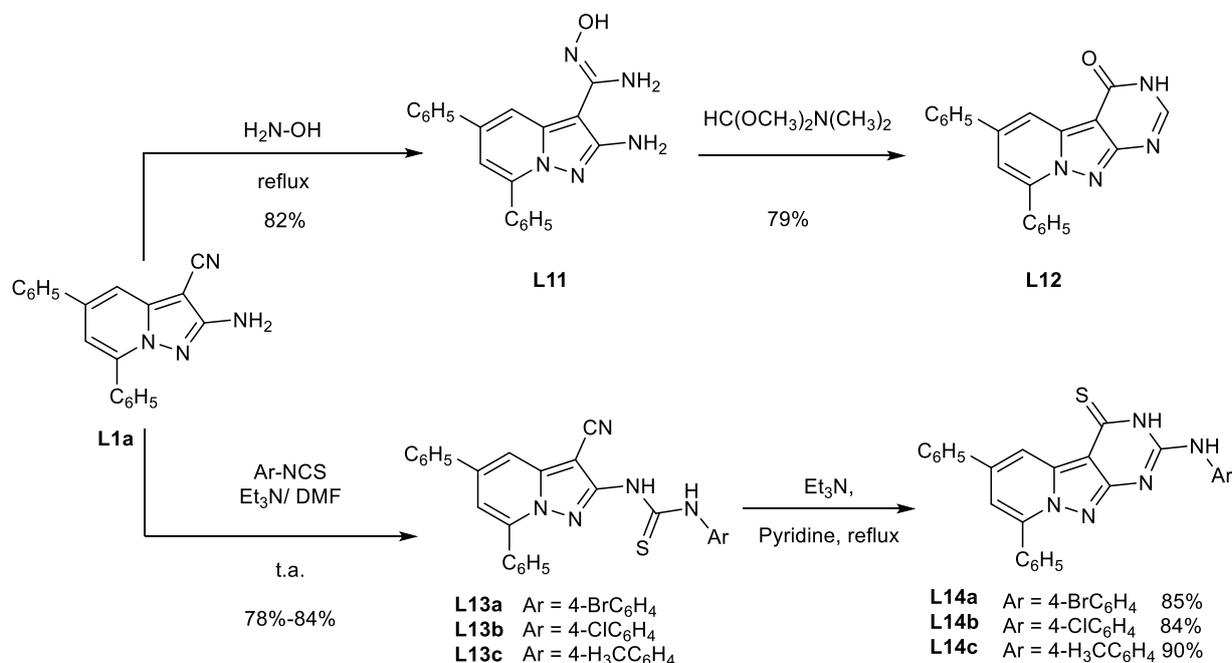


Schéma 7 : Voie d'accès aux composés **L14a-c**

Ces travaux ont été achevés par la synthèse des dérivés tricycliques **L14a-c** à partir des thiourées **L13a-c**, elles-mêmes générées par réaction de l'amine **L1a** avec des thiocyanates au sein du DMF en présence de triéthylamine.

1.1.2 A partir d'iodure d'aminopyridinium

Inspirée de ces travaux, notre équipe a développé une autre stratégie de synthèse des pyrido[1',2' :1,5]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines. La méthodologie de synthèse choisie s'articule autour du schéma 8.^{17,18}

L'étape clef de cette voie de synthèse, consiste à synthétiser les hémiesters **L17a-b**, en faisant réagir les diesters correspondants **L16a-b** avec 1,0 éq. d'hydroxyde de sodium (2N) dans du méthanol pendant 12 heures, avec d'excellents rendements. La sélectivité de la réaction a été prouvée par analyse aux rayons X d'un monocristal du monoester **L17a**. La saponification a bien eu lieu régiosélectivement en position C-2.

L'activation de la fonction acide des hémiesters **L17a-b** est achevée par condensation du chloroformiate d'éthyle (1,5 éq.) sur le groupement carboxylique dans le tétrahydrofurane anhydre, en présence de triéthylamine (1,3 éq.) à -10 °C, pendant 1 h 30, ce qui conduit à l'anhydride mixte correspondant. Ce dernier subit ensuite *in situ* une attaque nucléophile par addition d'une solution aqueuse d'azoture de sodium (1,7 éq.). Le traitement de l'azoture d'acyle obtenu avec du *tert*-butanol pendant 6 heures, permet d'isoler les amino-esters protégés **L18a-b**, avec des bons rendements.

Par la suite les amines libres **L19a-b** ont été préparées par coupure du groupement protecteur de type Boc porté par les dérivés **L18a-b** après traitement avec un excès d'acide trifluoroacétique.

L'étape suivante consiste en la condensation des amines **L19a-b** sur l'isothiocyanate de benzoyle¹⁹ à température ambiante dans le chloroforme, générant ainsi les benzoylthiourées **L20a-b** correspondantes avec des bons rendements. Les thiourées **L20a-b**, traitées au reflux de l'éthanol en présence d'éthanolate de sodium pendant 12 heures, donnent naissance aux thioxopyrimidinones **L21a-b** avec d'excellents rendements (Schéma 8).

¹⁷ Belaroussi, R et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 21, 550-558.

¹⁸ Belaroussi, R. et al. *RSC Adv*, **2018**, 8, 32-41.

¹⁹ A. Santagati, J. Longmore, S. Guccione, T. Langer, E. Tonnel, M. Modica, M. Santagati, L. M. Scolaro, F. Russo, *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 973-985.

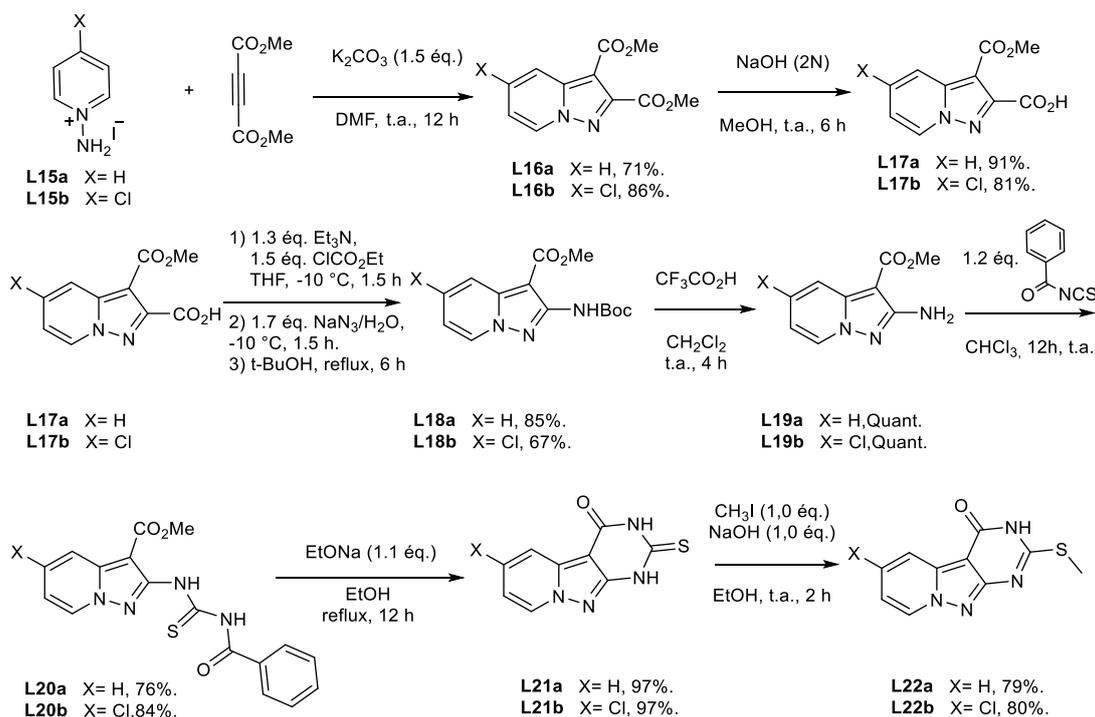


Schéma 8 : Voie d'accès aux composés **L22a-b**

1.2 Voie d'accès aux pyrido[1', 2':1,5]pyrazolo[4,3 -d]pyrimidines II

Les pyrido[1', 2':1,5]pyrazolo[4,3 -d]pyrimidines **II** (**Figure 8**) sont peu décrites dans la littérature. Le premier exemple de construction de cet hétérocycle a été rapporté par l'équipe de Shen et ses *coll.*²⁰ La voie d'accès à ces dérivés est rapportée à partir de l'acide pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2-carboxylique **L22**. La synthèse est représentée dans le **schéma 9**. L'acide pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2-carboxylique **L22**, subit une estérification au reflux du méthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique pour donner l'ester **L23** avec un bon rendement de 81%. L'ainoester **L24** a été préparé par une nitrosation de **L23** utilisant le nitrite de sodium dans l'acide acétique, l'intermédiaire 3-nitroso est réduit par une hydrogénation catalytique sur Nickel de Raney. L'amide **L25** est ensuite isolé avec un bon rendement de 87% après aminolyse de l'ainoester dans l'ammoniac.

²⁰ G.-H. Tian, G.-X. Xia, W.-X. Jin, X.-J. Chen, S.-A. Lai, Y.-B. Wei, R.-Y. Ji, J.-S. Shen, *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 241-45.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

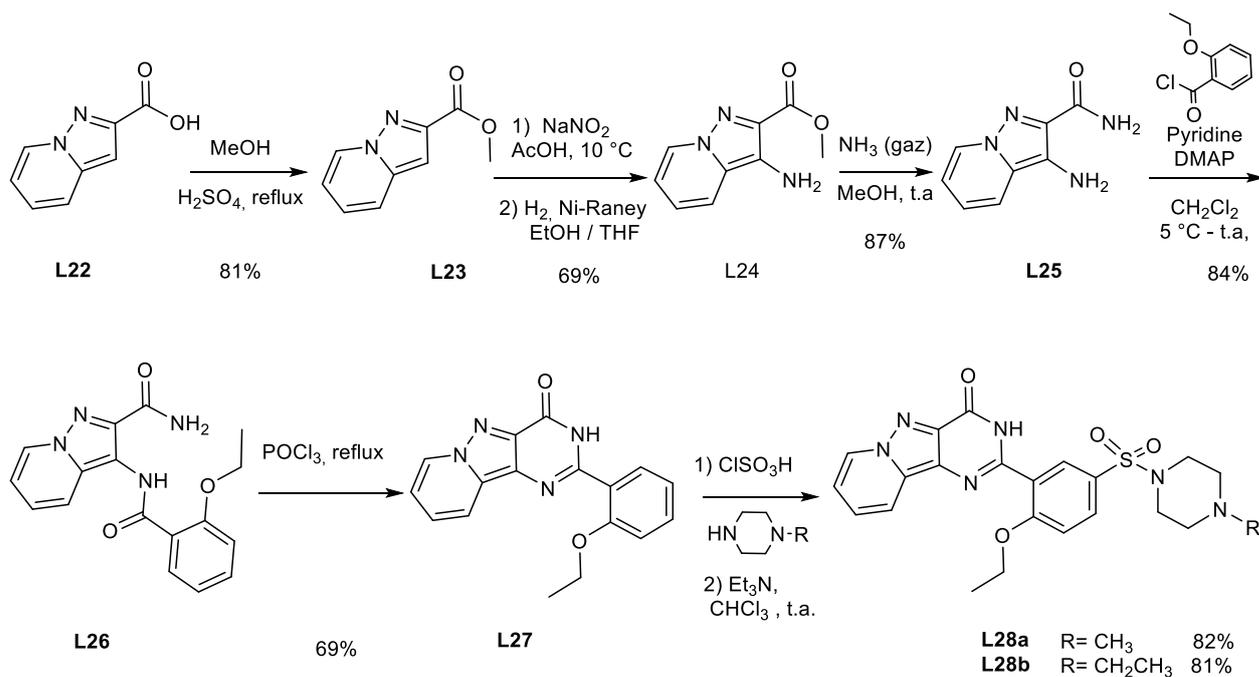


Schéma 9 : Voie d'accès aux composés L28a-b

Ensuite le 3-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2-carboxamide **L25** résultant subit une amidification avec du chlorure de 2-éthoxybenzoyle dans le dichlorométhane, accompagné d'une quantité catalytique de DMAP (4-diméthylaminopyridine), pour conduire à l'entité attendue **L26** avec un rendement de 84%. Une cyclisation au reflux de l'oxychlorure de phosphore génère le produit recherché **L27** avec un rendement de 69%.

Enfin, la chlorosulfonylation de **L27** dans l'acide chlorosulfurique procure l'intermédiaire très réactif qui est traité directement avec les entités pipéraziniques afin d'accéder aux analogues voulus **L28a** et **L28b**. Ces travaux ont aussi mis en évidence que les molécules finales contenant l'hétérocycle tricyclique entraînaient l'inhibition de l'activité inhibitrice de la PDE5 (phosphodiesterase cGMP-spécifique de type 5), à l'instar de leur parenté avec le Sildénafil (**Figure 9**). Ils restent néanmoins moins puissants que le médicament princeps mais permettent d'entrevoir une isostérie possible entre notre hétérocycle et l'imidazopyridine.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

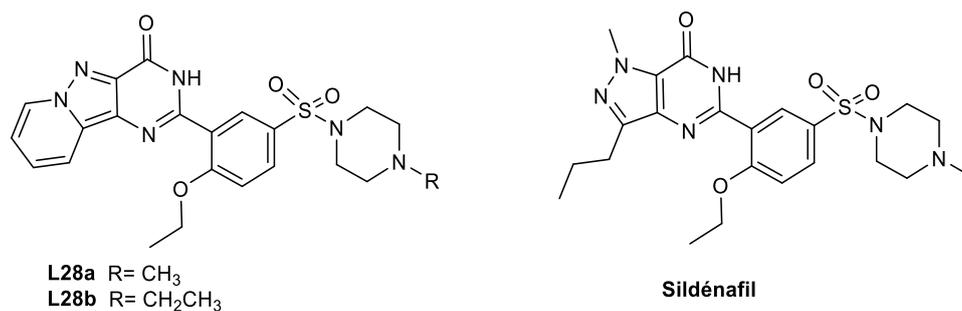


Figure 9 : Structures de L28a-b et du Sildénafil

Inspirée de ces travaux, en 2016, l'équipe d'Emmitte et coll.²¹ a rapporté la synthèse de pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one en 4 étapes. La première d'entre elles consiste à accéder à l'intermédiaire clé **L24** *via* une version modifiée de la synthèse publiée par l'équipe de Shen et ses coll.²⁰ La nitration de **L23** avec du nitrate de potassium dans l'acide sulfurique suivie par une réduction avec le chlorure d'étain (II) a donné l'amine **L24** avec un rendement modéré.

La réaction de **L24** avec le formamide sous irradiation micro-ondes ou sa condensation avec l'orthoacétate de triéthyle dans des conditions légèrement acides, conduit aux intermédiaires **L29a** et **L29b** respectivement. Ensuite, la chloration des composés **L29a-b**, en présence de POCl₃ sous irradiation micro-onde à 140 °C, conduit aux produits souhaités **L30a-b** avec des rendements 59% et 54% respectivement. Enfin la fonctionnalisation de la position C-4 des **L30a-b** par des alkylamines ou cycloalkylamines *via* une réaction de substitution nucléophile aromatique permet de générer les dérivés **L31** avec des rendements allant de 43 à 84%. (**Schéma 10**).

²¹ Andrew S. Felts et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 894-1900.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

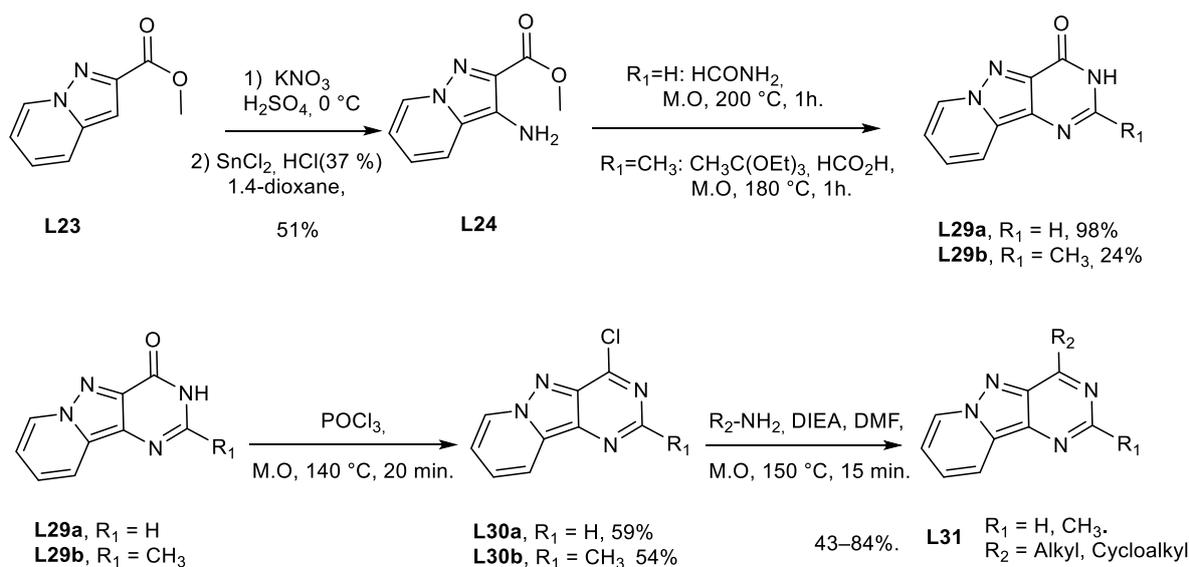


Schéma 10 : Voie d'accès aux composés **L31**

Au regard du nombre restreint de travaux décrivant les pyriopyrazolopyrimidines de type **I** (**Figure 8**, page 25) et en l'absence d'études explorant leur réactivité, nous nous sommes intéressés à développer une nouvelle voie d'accès originale et à étudier la réactivité de cet hétérocycle vis-à-vis de diverses réactions visant à la fonctionnaliser.

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

2.1 Objectif de recherche

Comme nous l'avons présenté précédemment, le noyau pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidine demeure très peu étudié. Nous nous sommes fixés pour objectifs, la mise au point d'une nouvelle méthodologie de création et de fonctionnalisation des nouvelles pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidines **A** (**Figure 10**), en nous basant sur les savoir-faire de notre équipe.

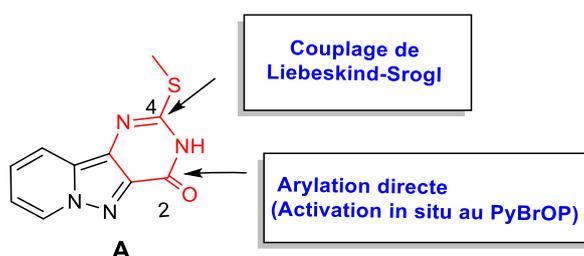


Figure 10 : Pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidines.

Le composé **A** (**Figure 10**) obtenu sera par la suite utilisé comme intermédiaire clé pour la mise en place de nouvelles stratégies de bis fonctionnalisation, en créant de nouvelles liaisons C-C ou C-N *via* des réactions pallado-catalysées. Nous étudierons l'arylation directe *via* l'activation de liaisons C-O au PyBrOP, la réaction de Suzuki-Miyaura, et la procédure de Liebeskind Srogl en particulier.

Les produits ainsi synthétisés constitueront une chimiothèque originale de pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidines diversement substituées et feront l'objet par la suite d'une évaluation biologique.

2.2 Approche rétrosynthétique

Afin d'obtenir le tricycle pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine, nous avons envisagé de construire notre synthon clé comme exposé dans le schéma rétrosynthétique ci-dessous (**Schéma 11**). La stratégie suivie, a été déjà développée au sein de notre équipe.²²

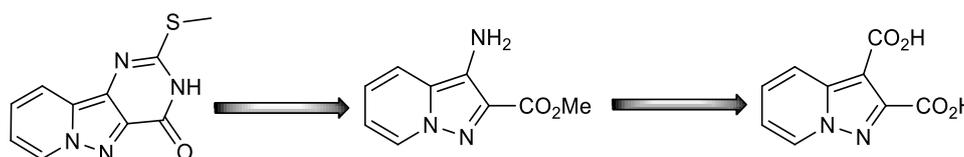


Schéma 11 : Approche rétrosynthétique du pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine

Le synthon clé pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine peut être préparé à partir de l'aminoester par cyclisation en présence d'un thiocyanate. L'aminoester peut être synthétisé à partir du diacide *via* un réarrangement de Curtius.

2.3 Synthèse du noyau pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-4-one

Au regard de l'approche rétrosynthétique établie ci-dessus, et afin d'accéder au régioisomère pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine, nous avons constaté que l'étape clé de cette voie de synthèse, était la formation de l'hémiester 2 correspondant.

²² Belaroussi rabiaa « Thèse de doctorat »; Université d'Orléans (France), 2016.

2.3.1 Accès à l'acide 2-(méthoxycarbonyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylique

Pour synthétiser l'hémiester **2**, nous nous sommes basés sur les travaux développés précédemment dans notre laboratoire par Dr. Belaroussi (thèse 2016)²², à savoir la saponification de **L16a** dans une solution sodique à température ambiante dans le méthanol pendant 3 heures pour obtenir l'hémiester **L17a**. La même stratégie de synthèse nous a permis d'accéder à l'hémiester **2**. Pour ce faire, nous sommes passés par le diacide **1**, obtenu *via* une saponification totale du diester **L16a** au reflux du méthanol dans une solution de NaOH (5 M), pendant 2 heures avec un rendement quantitatif. Par la suite le composé **1** subit une estérification sélective en présence de chlorure de thionyle SOCl₂ (1.1 éq), au reflux du méthanol avec du DMSO pendant 72h. Le dérivé souhaité **2** est alors obtenu avec un rendement de 77% après une simple précipitation dans un milieu acide (Schéma 12).

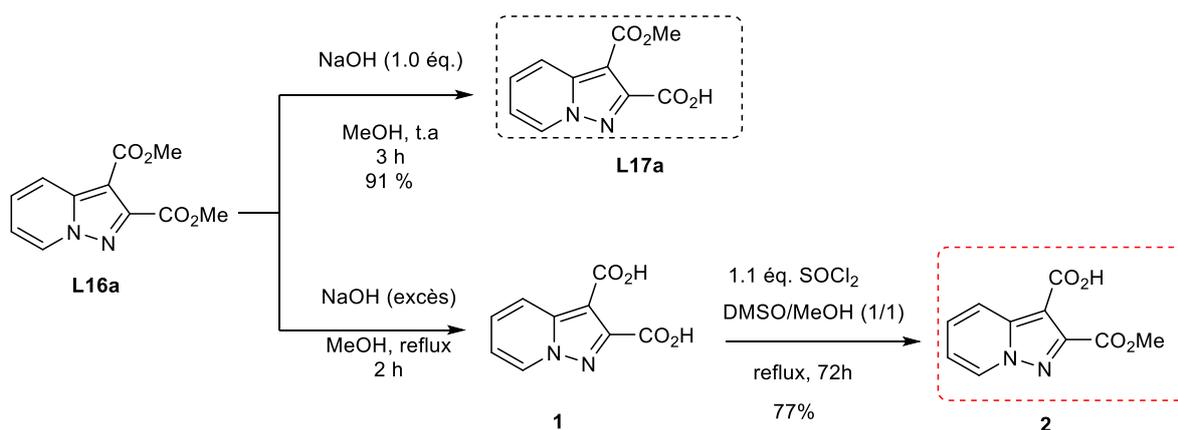


Schéma 12 : voie d'accès au composé **2**.

2.3.2 Synthèse de la 2-thio-2,3-dihydropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-4(1H)-one

L'hémiester **2** a été utilisé comme précurseur clé pour accéder à l'hétérocycle à haute valeur ajoutée. Il reste maintenant à compléter la méthodologie de synthèse explicitée précédemment. Au départ de l'hémiester **2**, nous avons pu réaliser la synthèse de l'urée grâce à l'isocyanate formé *in situ* via un réarrangement de Curtius. Pour ce faire, l'acide carboxylique du composé **2**, en présence de triéthylamine, a successivement été mis en réaction avec du chloroformiate d'éthyle puis d'azoture de sodium ajouté *in situ*. Après

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

évaporation du solvant, l'azoture d'acyle résultant des étapes précédentes est alors mis au reflux au sein du *t*-butanol, ce qui conduit au composé **3** avec un rendement de 65% (Schéma 13).

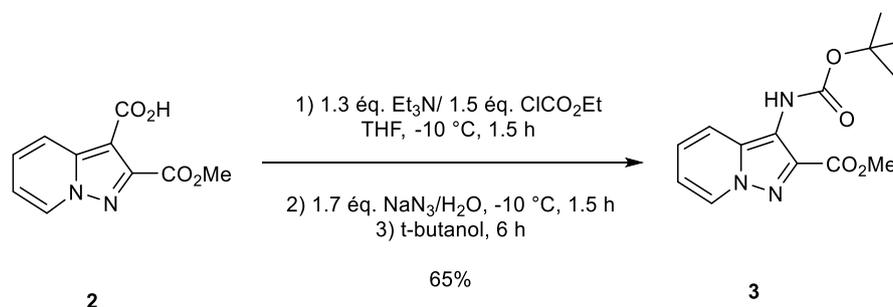


Schéma 13 : Synthèse du composé **3**

L'amino-ester **4**, est obtenu par une déprotection de la fonction amine du composé **3**. Lors de nos premiers essais de déprotection, nous avons constaté qu'un seul équivalent de TFA n'est pas suffisant pour engendrer une conversion totale. En revanche, le traitement du composé **3** avec un excès d'acide trifluoroacétique à température ambiante dans du DCM comme solvant, a conduit à l'amine correspondante **4** avec un rendement quantitatif sans aucune purification préalable.

L'étape suivante consiste à mettre en réaction l'amine **4** avec du benzoylthiocyanate dans le chloroforme, pendant 12 heures à température ambiante, ce qui permet d'accéder à la thiourée **5** désirée avec un bon rendement de 80% (Schéma 14).

Cette séquence réactionnelle est complétée par la cyclisation du composé **5** en présence d'une base forte telle que l'éthanolate de sodium au reflux de l'éthanol pendant 8 heures, ce qui permet d'obtenir le produit cyclisé **6** avec un bon rendement de 76%.

La dernière étape permettant de former notre synthon qui est obtenu *via* une méthylation classique à savoir le traitement avec de l'iodométhane (1.0 éq.) et une base telle que du NaOH (1.0 éq.) dans un mélange éthanol/DMSO à température ambiante. Nous avons alors pu isoler avec succès le composé souhaité **7** après 2 h de réaction et avec un rendement de 85 %.

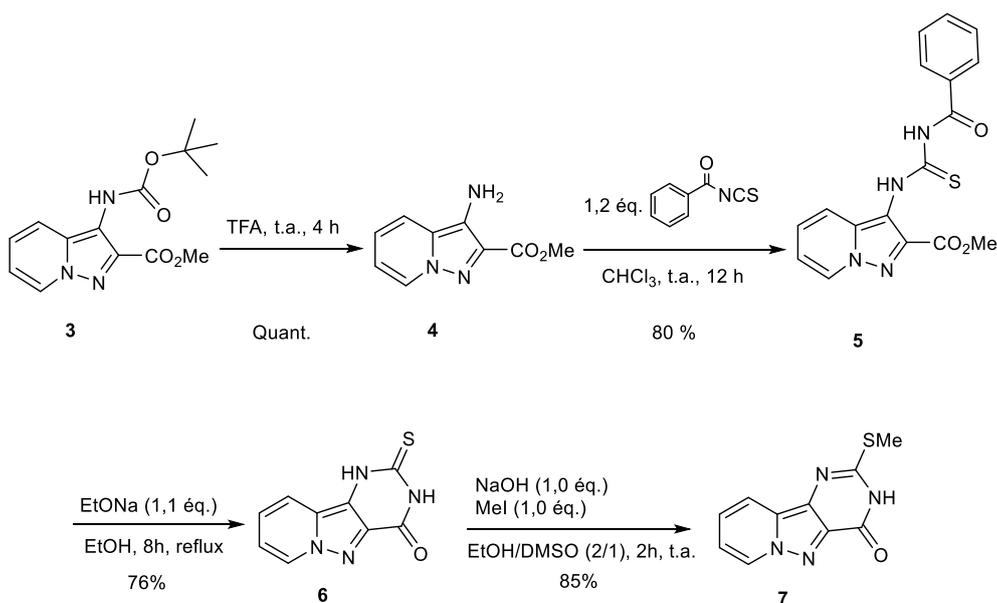


Schéma 14 : Voie d'accès au composé 7

2.3.3 Conclusion

Nous avons synthétisé le noyau pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine sur lequel nous sommes maintenant prêts à explorer diverses pharmacomodulations. Partant à la recherche d'analogues originaux de molécules bioactives, et considérant que ce tricycle n'est que peu décrit dans la littérature, nous avons mis en place une voie d'accès efficace en sept étapes d'une plateforme fonctionnalisable. La mise au point de chaque étape de synthèse fournit une séquence réalisable à grand échelle. La voie d'accès au composé **7** est donc l'une des premières méthodes simple et efficace pour accéder à ce noyau rare avec un rendement global de 20% au départ de L16a.

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

Une fois la synthèse du précurseur **7** mise au point, nous avons exploré la réactivité offerte par ce tricycle en réalisant notamment des réactions de couplages pallado-catalysés *via* une activation de la liaison C-O de l'amide à l'aide d'un agent phosphorique puis employé le méthyle sulfure comme groupe partant dans des réactions de Liebeskind Srogl.

3.1 Réactivité vis-à-vis d'arylation directe du dérivé 7

Après avoir synthétisé le lactame hétérocyclique tautomérisable **7** (Figure 11), nous avons envisagé par la suite la mise au point d'une méthodologie de fonctionnalisation directe et sélective de la position C-4 de la pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one.

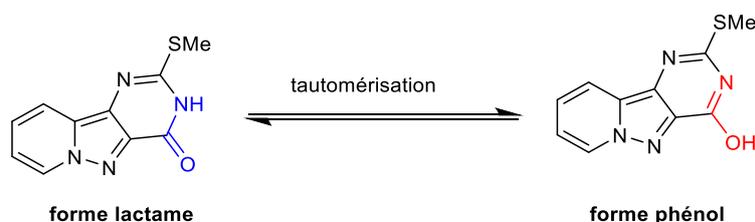


Figure 11 : L'équilibre tautomère de la fonction amide

Avant de présenter l'étude de modulation du précurseur **7**, il nous a semblé essentiel de faire quelques rappels bibliographiques sur les réactions d'activation de liaisons permettant une fonctionnalisation directe des molécules.

3.1.1 Rappels bibliographiques

Afin de trouver des nouvelles approches plus intéressantes en termes d'efficacité, d'économie et d'impact environnemental, les chimistes organiciens au cours de ces dernières années ont accordé une attention particulière au développement de nouvelles méthodes de formation directe de liaison C-C, C-N et C-S. Ces approches sont devenues des alternatives aux méthodes usuelles qui nécessitent une étape de pré-fonctionnalisation.

La réaction de C-H arylation directe compte parmi l'une de ces techniques les plus employées. Bien que directe et très utile, la présence de plusieurs liaisons C-H, dans le même hétérocycle pose parfois un problème de contrôle de la régiosélectivité.

La réaction de C–OH activation découverte récemment est employée afin d'éviter l'étape de préfonctionnalisation adoptée dans les approches usuelles réalisées souvent dans des conditions rigides et acides, en utilisant des réactifs tels que SOCl_2 , POCl_3 et PCl_5 . Elle permet de contrôler le problème de la régiosélectivité. Cette méthode d'activation de la liaison C–O reste largement sous exploitée en série hétérocyclique en comparaison avec la réaction de C–H arylation.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

Cette réaction d'activation de la liaison C–O, réalisée généralement *via* une activation par les sels de phosphoniums est apparue comme une nouvelle méthodologie douce, efficace, rapide, chimiosélective et polyvalente pour la formation directe de liaison C–C par des réactions de couplage pallado-catalysées ou des liaisons C–N, C–O et C–S par des réactions de S_NAr .²³ (**Figure 12**).

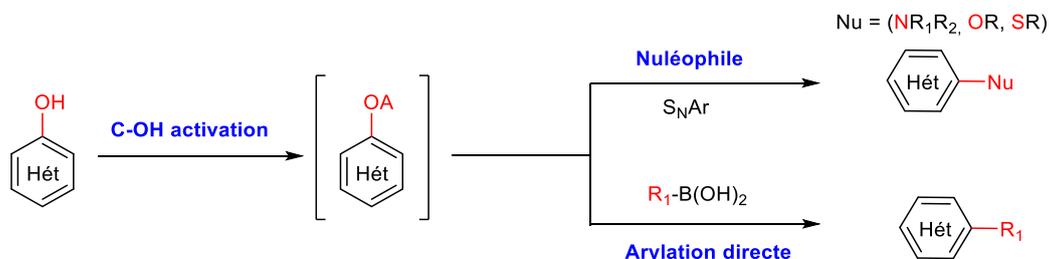


Figure 12 : Réaction d'activation de la liaison C–O

3.1.2 Premières applications des principaux réactifs d'activation

Au début des années 2000, les premiers agents d'activation ont été rapportés pour la synthèse des amides ($R_1CO-NHR_2$) au départ d'un acide carboxylique (R_1CO_2H) et d'une amine primaire (R_2NH_2), cette séquence est connue sous le nom de couplage peptidique. Grâce à ces agents très utiles et pratiques cette réaction est devenue réalisable d'une manière douce et efficace. Parmi les réactifs utilisés, figurent les carbodiimides (DCC, EDC), les sels de phosphonium (PyBrOP, PyBOP, BroP, BOP) et les sels de guanidinium/uronium (HBTU, HATU) qui sont les plus performants et les plus utilisés (**Figure 13**). Le mécanisme de formation de la liaison amide utilisant ces réactifs de couplage implique l'activation *in situ* du groupe carboxylique en formant les intermédiaires hautement réactifs correspondants, à savoir l'*o*-acylurée à partir de carbodiimide, le sel d'*o*-acylphosphonium à partir de sel de phosphonium et l'*o*-acylOBt à partir de guanidinium/sel d'uronium. Une attaque nucléophile ultérieure de ces intermédiaires par une amine primaire ou secondaire entraîne la formation de liaisons amides.²⁴

²³ Kang et al, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 34, 11300-11302.

²⁴ So-Yeop Han et Young-Ah Kim, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2447-2467.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

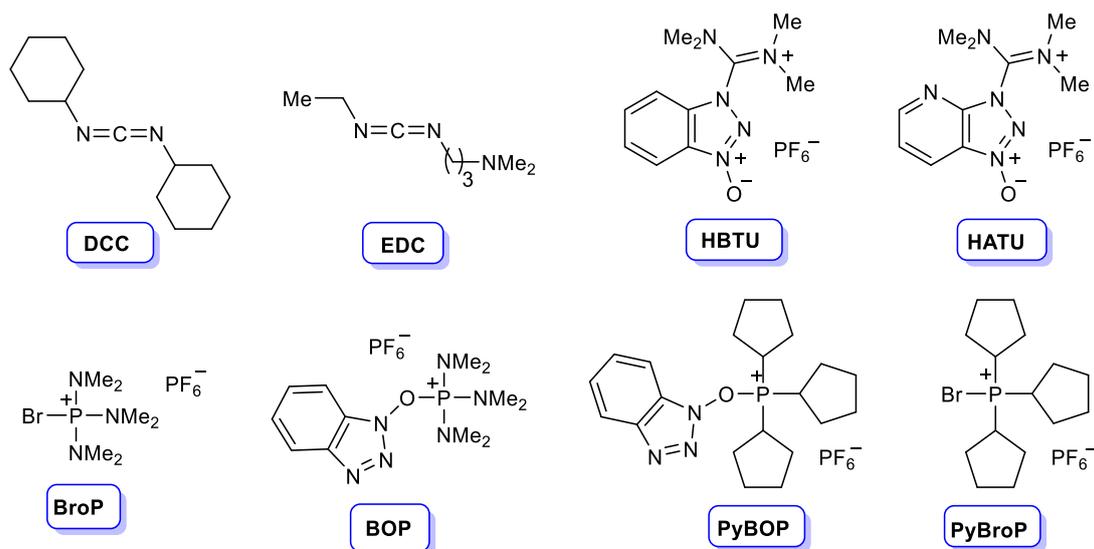


Figure 13 : Réactifs d'activation

En 2005, Kang et coll.²⁵ ont appliqué pour la première fois cette méthodologie sur des hétérocycles tautomérisables. Cette découverte a permis de mettre en œuvre une nouvelle méthodologie one-pot de tautomérisation/activation/couplage à l'aide des sels de phosphonium. L'utilisation de ces sels de phosphonium s'est révélée être une méthode très pratique, dotée d'une simplicité opérationnelle. L'idée d'utiliser des dérivés phénoliques pour ce genre de couplage vient du fait que l'acidité de la forme phénolique de l'hétérocycle tautomérisable est similaire à celle d'un acide carboxylique.

3.1.3 Application des méthodes d'activation à la formation directe des liaisons C-N, C-O, C-S et C-C

- Substitution Nucléophile Aromatique (S_NAr)

En 2009, l'équipe de Kang a étudié la S_NAr directe de la pyrimidinone **L32** en utilisant le PyBroP comme réactif d'activation de la liaison C-O, suivi d'addition *in situ* de divers nucléophiles de types amines, amides, sulfonamides, thiols et alcools. Plusieurs réactifs de couplages courants ont été testés. L'emploi des carbodiimides et des sels de guanidinium/uronium n'a pas été concluant. Cependant les sels phosphonium (PyBroP, PyBOP) ont montré une grande faculté d'activation *in situ* donnant lieu à la formation du composé **L33** avec un très bon rendement. Un choix approprié de sels, de solvants et de

²⁵ Fu-An Kang et al., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1957-1960.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

bases a permis la formation en une seule étape de nouvelles liaisons C–N, C–O, C–S et C–C (Schéma 15).²⁶

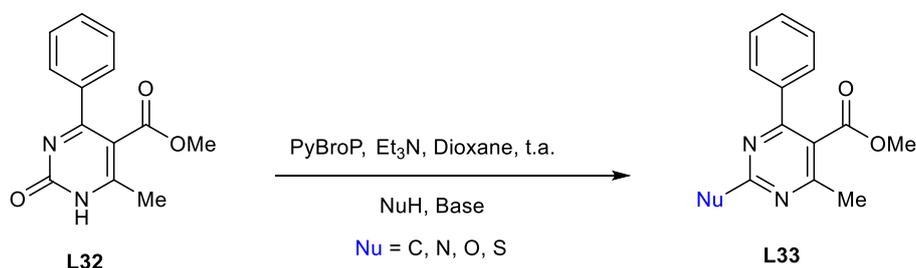


Schéma 15 : Formation du produit L33

Une étude similaire, conduisant à la synthèse facile, efficace et en une seule étape des dérivés de *N*⁶-adénosine L34 et de *N*⁶-2-désoxyadénosine L35 au moyen de BOP comme agent d'activation et d'amines comme nucléophiles, a été développée par Wan et coll. (Schéma 16).²⁷

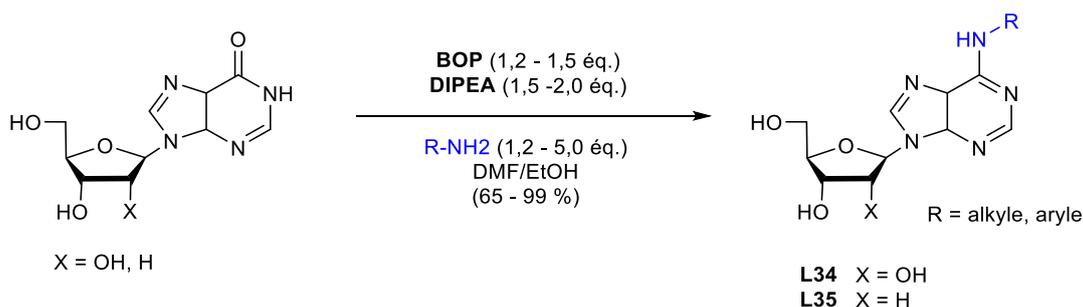


Schéma 16 : Formation des composés L34-35

En 2008 et dans le même ordre d'idée, Ashton et coll. ont développé un procédé pour la synthèse des dérivés de la *N*⁶-adénosine au départ de l'isonine. Cette synthèse, réalisée avec de bons rendements sous irradiation micro-ondes, procède par une amination cette fois-ci à l'aide du PyBroP comme agent d'activation.²⁸

D'autre part, en 2007 une autre étude rapportée par Wan et coll. traite de la substitution de diverses amides et urées cycliques L36 par des amines aromatiques, aliphatiques et hétérocycliques *via* la réaction de S_NAr en faisant appel à la méthode d'activation au BOP en présence de DBU dans l'acétonitrile à température ambiante.

²⁶ Fu-An Kang, Zhihua Sui, et William V. Murray, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4, 461-479.

²⁷ Wan, Z.-K.; Binnun, E.; Wilson, D. P.; Lee, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5877-80.

²⁸ Ashton, T. D.; Scammells, P. *Aust. J. Chem.* **2008**, 61, 49-58.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

Ces conditions douces ont permis d'obtenir de nombreux squelettes hétérocycliques **L37** avec de bons, voire d'excellents rendements. Cette méthode a également été utilisée pour préparer des éthers et thioéthers d'hétéroaryle à l'aide de nucléophiles phénoliques et thiophénoliques (**Schéma 17**).²⁹

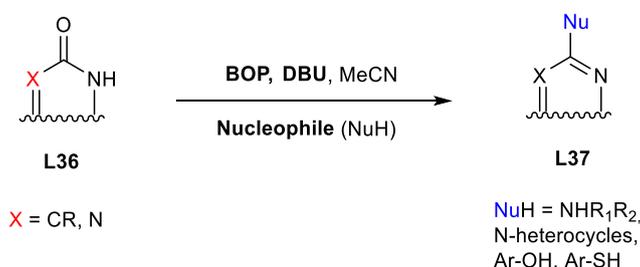


Schéma 17 : Synthèse du composé **L37**

En utilisant les conditions reportées par Wan et *coll.* en 2007, à savoir activation par le BOP en présence du DIPEA dans le DMF à température ambiante, Levins et *coll.* ont rapporté la préparation de 2-amino-1,3,4-oxadiazoles *N,N*-disubstitués **L39** au départ des oxadiazol-2-ones **L38**. Cette approche offre pour la première fois un accès pratique à des hétérocycles à cinq chaînons **L38**, qui sont difficiles à préparer *via* les stratégies de synthèse classique (**Schéma 18**).³⁰

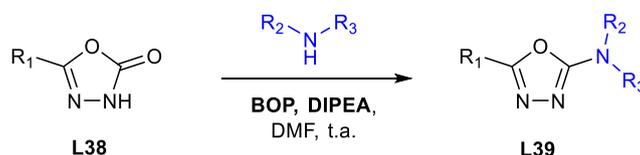


Schéma 18 : Activation par le BOP

Afin de bien comprendre le déroulement de la réaction de S_NAr assistée par les sels de phosphonium sur les hétérocycles tautomérisables, nous développerons ci-dessous des mécanismes proposés pour le BOP et le PyBroP qui demeurent les sels d'activation les plus utilisés pour achever ce genre de réaction au regard de leur excellente efficacité.³¹

Le mécanisme d'amination directe par couplage au phosphonium à l'aide du BOP est présenté dans la **Figure 14**. Le traitement de l'amide hétérocyclique en milieu basique avec

²⁹ Zhao-Kui Wan et al. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10194-210.

³⁰ Christopher G. Levins et Zhao-Kui Wan. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1755-1758,

³¹ Kang et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *21*, 461-479.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

du BOP a tout d'abord conduit à la formation de l'intermédiaire hétérocycle-phosphonium **A** hautement réactif. Ensuite, le NaOBt issu du BOP et présentant des propriétés nucléophiles a réagi en effectuant une attaque nucléophile sur l'intermédiaire hétérocycle-phosphonium **A**, produisant l'éther hétérocycle-OBt **B** en tant qu'intermédiaire moins réactif. Le déplacement de la réaction par S_NAr en éliminant une molécule de HMPA selon la voie **1** constitue une opération rapide, tandis que la S_NAr selon la voie **2** sur l'intermédiaire **B** moins réactif est une réaction lente.

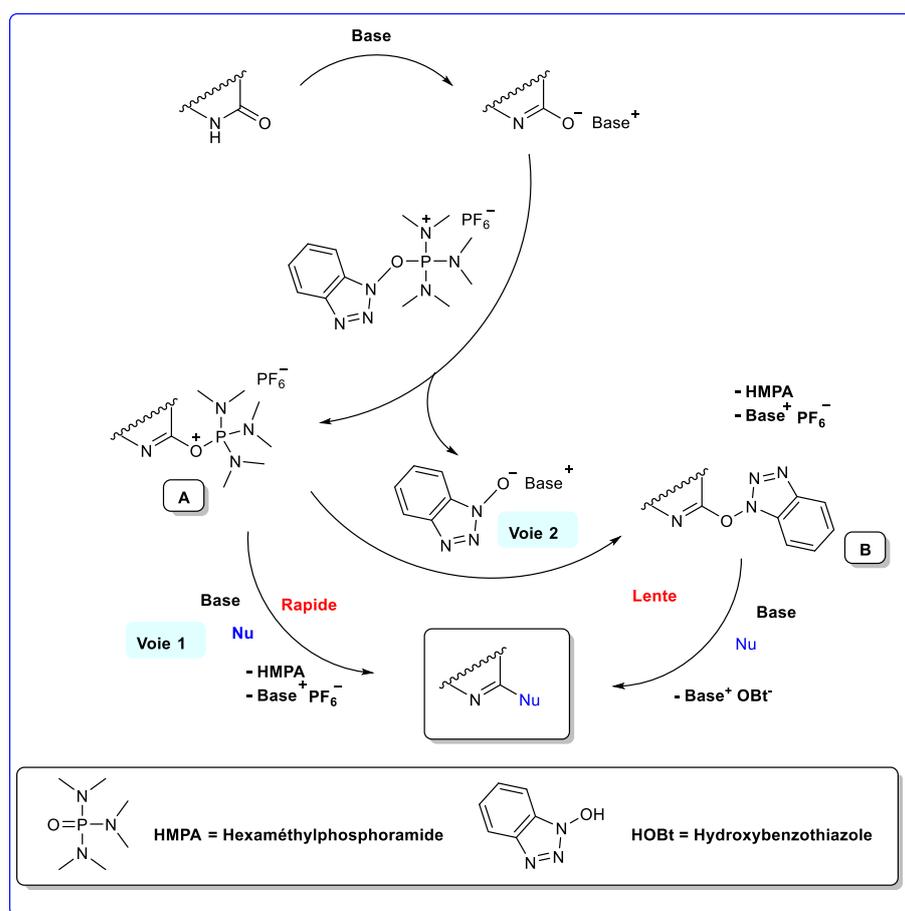


Figure 14 : Mécanisme du couplage au phosphonium à l'aide du BOP.

Le mécanisme en cascade de l'amination directe par couplage phosphonium à l'aide du PyBroP se déroule en trois étapes : (1) Tautomérisation du lactame **A** en équivalent phénolate **B** en présence d'une base ; (2) Activation du phénolate **B** avec du PyBroP générant l'intermédiaire hétérocycle-phosphonium **C** hautement réactif ; (3) Attaque nucléophile sur l'intermédiaire hétérocycle-phosphonium **C** conduit au produit de S_NAr **D** et l'élimination de tris-pyrolidino phosphoramidate (TPPA) (**Figure 15**).

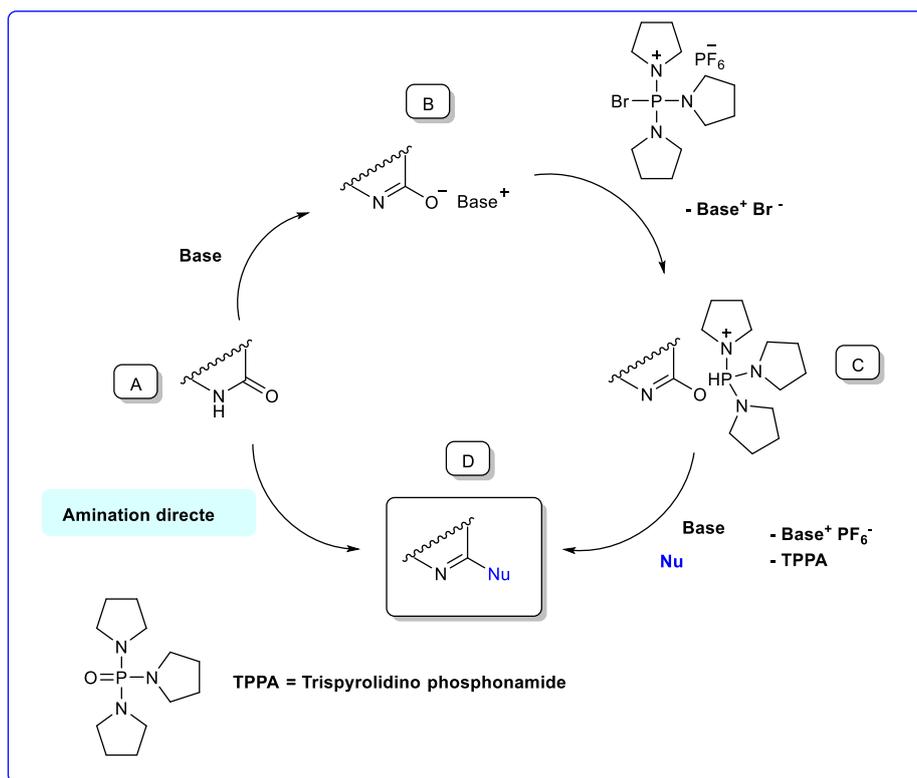


Figure 15 : Mécanisme du couplage au phosphonium à l'aide du PyBroP

- Arylation directe avec un acide boronique comme réactif de couplage.

Étant les premiers à avoir découvert l'utilisation des sels de phosphonium dans la formation directe des liaisons C-N, C-O, C-S et C-C d'hétérocycles tautomérisables *via* la réaction de S_NAr , Kang et *coll*³² ont manifesté leur intérêt pour cette nouvelle méthode de couplage en décrivant en 2008 la première arylation directe catalysée par du palladium *via* une activation de la liaison C-O d'hétérocycles tautomérisables. La réaction est réalisée en présence d'acides arylboroniques avec une utilisation préalable de sels phosphonium. Une optimisation des conditions opératoires (choix de sel phosphonium, de catalyseur et de base) effectuée sur la 2-quinoxalinone **L40** a permis de mettre au point les conditions optimales pour cette réaction d'arylation. La première étape d'activation consiste à faire réagir à température ambiante le substrat **L40** avec (1.2 éq.) de PyBrOP et (3.0 éq.) de triéthylamine dans du 1,4-dioxane. Après 2 heures d'agitation, l'intermédiaire formé est tout de suite engagé dans une réaction de type Suzuki-Miyaura pour générer les dérivés **L41**. Les conditions employées sont : (2.0 éq.) d'acide boronique, (5.0 éq.) de carbonate de

³² Fu-An Kang, Zhihua Sui, et William V. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11300-302.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

sodium dans un minimum d'eau, le tout est chauffé à 100 °C pendant 4 heures (**Schéma 19**). La méthode a été étendue à d'autres hétérocycles tautomérisables principalement la quinoxaline-2-one et la quinazoline et dérivés.

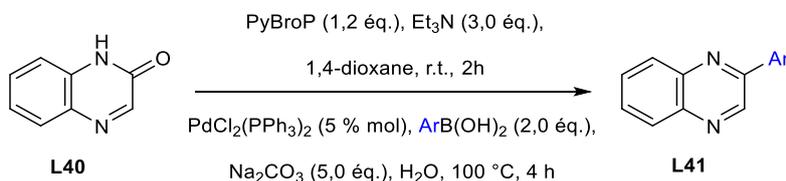


Schéma 19 : Arylation directe avec un acide boronique

En 2010, Mehta et *coll.* ont montré que les pyrazin-2-ones sont de bons substrats tautomérisables pour une utilisation du protocole d'activation au phosphonium en présence de PyBroP suivi d'une arylation directe catalysée par le palladium assisté sous irradiation micro-ondes. Une optimisation des conditions opératoires au départ de 5-chloro-3-méthoxy-6-méthylpyrazin-2(1H)-one **L42** est nécessaire pour orienter la réaction vers une mono-arylation en position C-2 (produit **L43**). Malheureusement, cette réaction est accompagnée aussi du produit de disubstitution **L44** (**Schéma 20**).³³



Schéma 20 : Arylation directe avec un acide boronique

D'autre part en 2011, Shui-Ming Li et *coll.*³⁴ ont rapporté l'arylation des dérivés de pyridines arylés en position C-2 à partir de 2-hydroxypyridines **L45** via l'activation au PyBroP suivie d'une arylation catalysée au PdCl₂(dppf) et ce, en présence d'acides boroniques variés (**Schéma 21**).

³³ Vaibhav P. Mehta, Sachin G. Modha, et Erik V. Van der Eycken, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 976-979.

³⁴ Shui-Ming Li et al., *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 12840-49.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

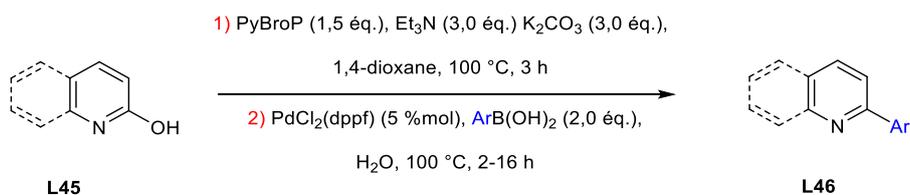


Schéma 21 : L'activation au PyBroP

En outre, une application de la méthode d'activation en présence du PyBroP au départ du composé biphenolique **L47** suivi d'un couplage orthogonal de type Suzuki-Miyaura catalysée au PdCl₂(dppf) puis au NiCl₂(dppp) a lieu selon une procédure monotope, chimio et régiosélective, pour conduire aux produits biarylés de type **L48** avec de bons rendements (**Schéma 22**).

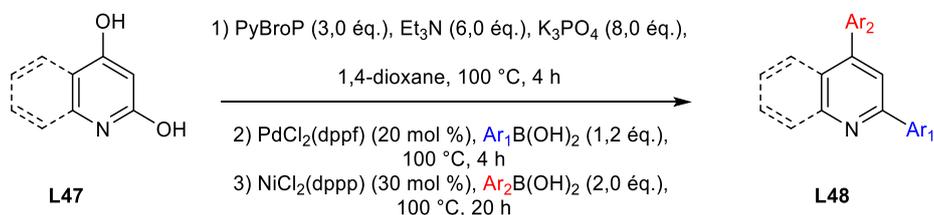


Schéma 22 : Couplage orthogonal en présence du PyBroP

La même méthode d'activation au PyBroP suivie du couplage Suzuki-Miyaura effectuée sur la thiouracile [ie 2-(méthylsulfanyl)pyrimidin-4-one] **L49** a été rapportée en 2012 par Cernova et coll. (**Schéma 23**).³⁵

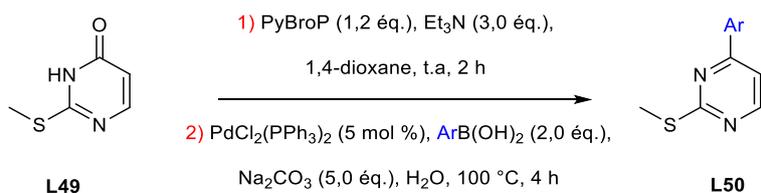


Schéma 23 : Activation au PyBroP suivie du couplage Suzuki-Miyaura

Le mécanisme de l'activation directe au PyBroP catalysée par le Pd peut être décrit selon les étapes suivantes (**Figure 16**). : (1) la tautomérisation de l'amide **A** en équivalent phénol **B** en présence d'une base adéquate, généralement la Et₃N; (2) activation de B avec du PyBroP générant l'intermédiaire hétérocycle-phosphonium **C**; (3) insertion par oxydation du palladium dans la liaison C–O de l'intermédiaire **C** conduisant à l'espèce hétérocycle Pd^{II}-

³⁵ Čerňová, M.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *Synlett* **2012**, 23, 1305–1308.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

phosphonium **D**; (4) la réaction de **D** avec une base comme NaOH produit l'espèce hétérocycle-Pd^{II}-OH **E**; (5) Activation de l'acide arylboronique avec la base donne le complexe arylboronate; (6) la transmétallation de l'espèce hétérocycle-Pd^{II}-OH **E** avec le complexe arylboronate conduit à une nouvelle espèce hétérocycle-Pd^{II}-aryle **F**; (7) enfin une élimination réductrice du produit biaryle attendu **G** et régénération du catalyseur Pd⁰.

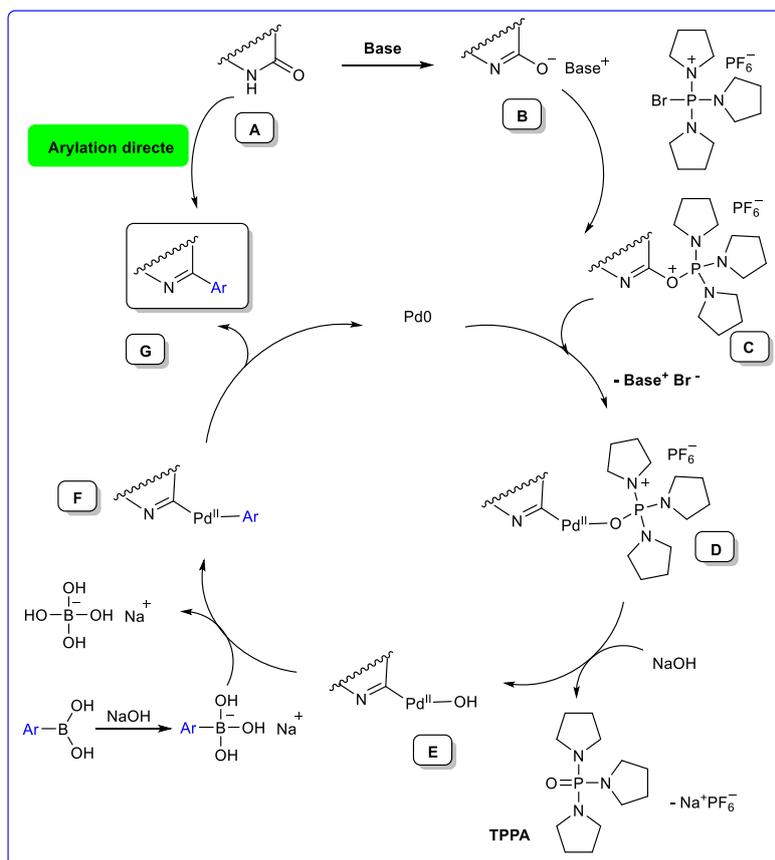


Figure 16 : Mécanisme d'arylation directe assistée par le PyBroP.

Selon ce mécanisme, trois équivalents de base (Et₃N, NaOH) sont nécessaires pour convertir PyBroP et ArB(OH)₂ en TPPA, Et₃NH⁺Br⁻, Na⁺PF₆⁻ et Na⁺B(OH)₄⁻.

3.2 Arylation directe de la position C-4 de composé **7** au moyen du PyBrOP

En se basant sur les travaux rapportés précédemment dans la partie bibliographique sur l'arylation directe des hétérocycles *via* une activation de la liaison C-O par l'intermédiaire des sels de phosphonium, nous avons envisagé d'étudier la réactivité de lactame tautomérisable **7** vis-à-vis du couplage croisé de type Suzuki-Miyaura *via* la stratégie d'activation *in situ* de la liaison C-O.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

Lors d'une première tentative, la fonctionnalisation de la position C-4 du composé **7**, en impliquant le PyBrOP comme agent activateur, a été réitérée dans les conditions opératoires utilisées dans notre laboratoire (**Schéma 24**).

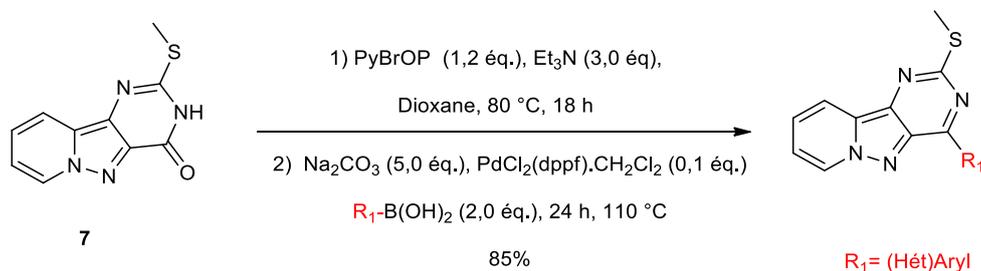


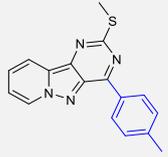
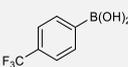
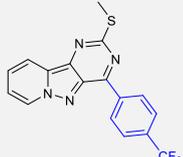
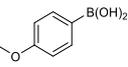
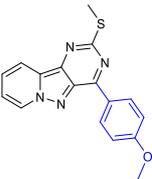
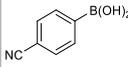
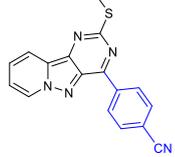
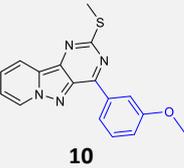
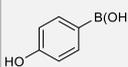
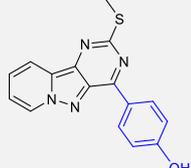
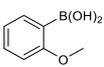
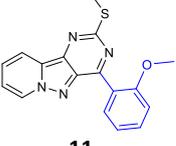
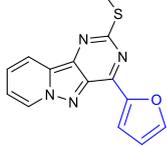
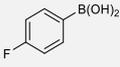
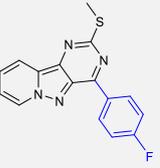
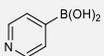
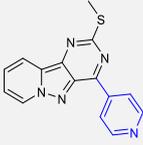
Schéma 24 : Essai d'arylation directe de la position C-4 du composé **7**

Rappelons que la séquence réactionnelle met en 1.2 éq. d'un agent activateur (PyBrOP) et 3.0 éq. de Et₃N. Après activation du précurseur engagé, 2.0 éq. d'acide boronique, 5.0 éq., du carbonate de sodium et 0.1 éq. de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ sont ajoutés pour fournir les composés de couplage souhaités. L'exemplification s'est alors portée sur l'introduction de différents groupements aryles et hétéroaryles riches ou pauvres en électrons.

Les résultats obtenus sont consignés dans le **Tableau 1**.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

Tableau 1 : Exemplification de l'arylation directe en position C-4.

| Entrée | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit | Rdt ^a | Entrée | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit | Rdt ^a |
|--------|---|--|------------------|--------|--|--|------------------|
| 1 |  |  8 | 85% | 6 |  |  13 | 70% |
| 2 |  |  9 | 87% | 7 |  |  14 | 58% |
| 3 |  |  10 | 67% | 8 |  |  15 | 45% |
| 4 |  |  11 | 20% | 9 |  |  16 | 74% |
| 5 |  |  12 | 90% | 10 |  |  17 | traces |

^a Rendement isolé après une purification.

Comme le montre le **tableau 1**, des acides boroniques comportant des groupes hydrophiles, attracteurs ou donneurs d'électrons ont été utilisés. La généralisation de cette stratégie « one-pot » à d'autres acides boroniques aryles et hétéroaryliques a été réalisée afin de connaître le champ d'application et les limitations de cette technique.

Les acides phénylboroniques *para* substitués avec des groupes électro-donneurs tels que CH₃, OCH₃, ont été facilement couplés avec le pyriopyrazolopyrimidinone **7** pour fournir les dérivés **8** (85%) et **9** (87%) respectivement (Tableau 1, entrées 1 et 2).

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

L'utilisation des acides *méta* ou *ortho* méthoxyphénylboroniques s'est révélée moins efficace puisqu'elle permet d'obtenir les composés souhaités **10** et **11** avec des rendements bons à faible de 67 et 20%, respectivement. Ce résultat montre que l'encombrement stérique engendré par le groupement méthoxy en position *ortho* a une conséquence significative sur le rendement de formation de la liaison C-C en comparaison avec les positions *para* et *méta*. (Tableau 1, entrées 3 et 4).

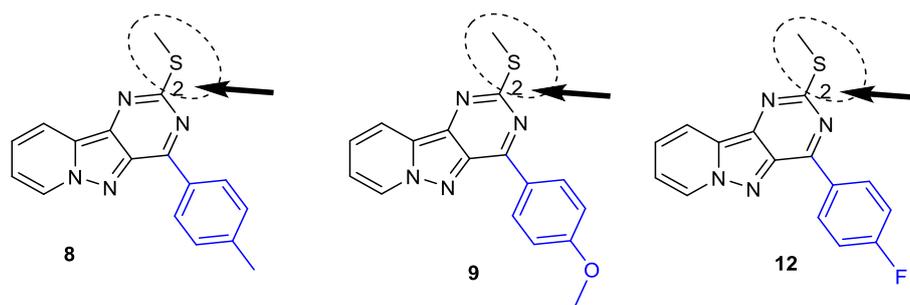
Le couplage avec des acides phénylboroniques comportant des motifs électro-attracteurs en positions *para*, tels que les groupements F, CF₃ ou CN permet de générer les produits attendus **12**, **13** et **14** avec des rendements respectifs de 90, 70 et 58%.

Les réactions de couplage utilisant des acides phénylboroniques substitués par un groupe hydroxy sans protection préalable ont révélé d'énormes difficultés, en particulier au niveau de la purification des produits obtenus par chromatographie sur silice. Dans notre cas, la réaction avec l'acide 4-(hydroxyméthyl)phényl boronique conduit avec succès au produit d'arylation attendu **15** avec un rendement moyen de 45%.

Il est important aussi de noter que l'utilisation du résidu 2-furyl se traduit par un succès et permet ainsi l'accès au composé hétérocyclique **16** avec un bon rendement de 74% (entrée 9). Une exception a été notée lors de l'insertion du motif 4-pyridinyle puisque nous n'avons pas pu obtenir le produit souhaité. Cela est peut-être dû au manque de réactivité de l'acide boronique correspondant (entrée 10).

4. Réactivité de la position C-2 des composés **8**, **9**, et **12** vis-à-vis du couplage de Liebeskind-Srogl

Après avoir fonctionnalisé la position C-4 du noyau pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine *via* l'arylation directe, un autre point de diversité a été envisagé en position C-2 grâce à la présence d'une fonction thioéther, ce qui va permettre, au départ des composés **8**, **9** et **12**, une insertion d'(hétéro)aryles *via* un couplage de Liebeskind-Srogl. Cette nouvelle étude conduit ainsi à une diversification des substituants dans différentes positions (Figure 17).



Couplage de Liebeskind-Srogl en C-2

Figure 17 : Les composés choisis pour le couplage de Liebeskind-Srogl

4.1 Rappels bibliographiques sur le couplage de Liebeskind-Srogl

Au début des années 2000, Liebeskind et coll.³⁶ ont décrit un couplage sans précédent pour former des cétones **L52**, au départ des thioesters **L51** et des acides boroniques, en présence de thiophène-2-carboxylate de cuivre (CuTC) et d'un catalyseur palladié, sous conditions neutres et anaérobiques. Cette séquence est connue sous le nom de couplage Liebeskind-Srogl (**Schéma 25**).

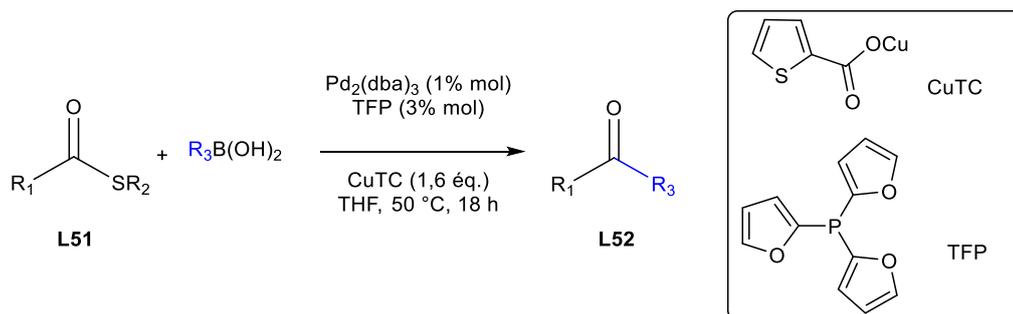


Schéma 25 : Séquence de couplage Liebeskind-Srogl

Dans la continuité, Liebeskind-Srogl³⁷ d'une part et notre groupe^{38,39} d'autre part, ont montré la validité de ces conditions réactionnelles au départ de thioéthers hétéroaromatiques avec différents partenaires de couplages en l'occurrence des esters boroniques, des trifluoroborates ou encore des entités organostannylées.

Ensuite, la même équipe est parvenue à réaliser une fonctionnalisation contrôlée au départ d'une pyrimidinone **L53** possédant deux groupements partant Br/SCH₃. La

³⁶ L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260-61.

³⁷ a) L. S. Liebeskind, J. Srogl, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979-81; b) M. Egi, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801-2.

³⁸ N. Leconte, A. Keromnes-Wuillaume, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Synlett* **2007**, *2*, 204-210.

³⁹ a) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Leuret, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803-5; b) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Leuret, G. Guillaumet, *Synlett* **2002**, *3*, 447-50.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

fonctionnalisation a été sélective et dépend bien des conditions réactionnelles notamment de la présence ou de l'absence d'une base et du cofacteur au cuivre (I) (**Schéma 26**).⁴⁰

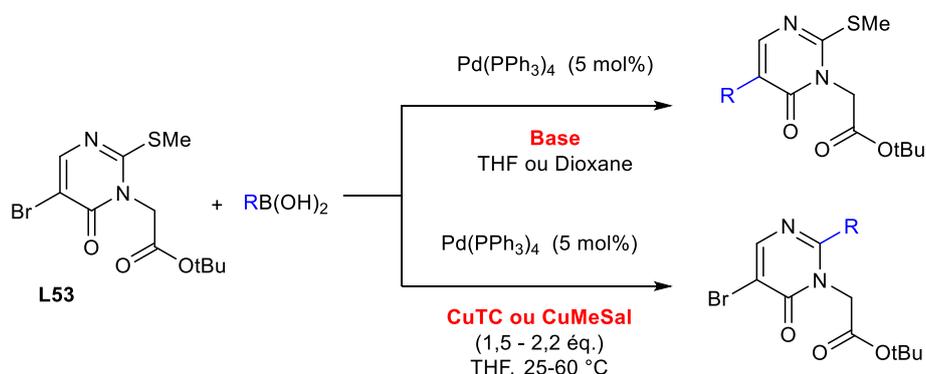


Schéma 26 : Couplage Liebeskind-Srogl sur les thioéthers hétéroaromatiques

En 2007, les mêmes auteurs ont également développé une nouvelle méthodologie originale de couplage du thioester **L54** avec des acides boroniques sans palladium et sous une atmosphère aérobie en utilisant le cuivre en quantité catalytique (**Schéma 27**).⁴¹



Schéma 27 : Couplage du thioester **L54** avec des acides boroniques sans palladium

Récemment les équipes de Kappe^{42, 43} ont réalisé des couplages de Liebeskind-Srogl sous irradiations micro-ondes au départ d'un thiouracile, ou d'un thioamide. En même temps, notre équipe a également étendu cette méthodologie à différents squelettes hétérocycliques(**Schéma 28**).^{44, 45}

⁴⁰ Carrie Kusturin et al. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4349-4352.

⁴¹ Janette M. Villalobos, Jiri Srogl, et Lanny S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15734-35.

⁴² Alenka Lengar et C. Oliver Kappe, *Org. Lett.* **2004**, 6, 771-774.

⁴³ H. Prokopcova, L. Pisani, C. O. Kappe, *Synlett*, **2007**, 1, 43.

⁴⁴ Qi Sun, Franck Suzenet, et Gérald Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3473-76.

⁴⁵ Sandrina Silva et al. *Org. Lett.* **2008**, 5, 853-856.

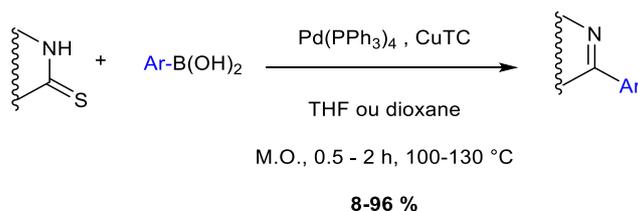


Schéma 28 : Couplages de Liebeskind-Srogl sous irradiations micro-ondes

Une justification mécanistique pour la réaction de couplage Pd⁽⁰⁾-catalysée et Cu^(II)-assistée avec le départ du motif soufré est présentée ci-dessous.⁴⁶ (Schéma 29).

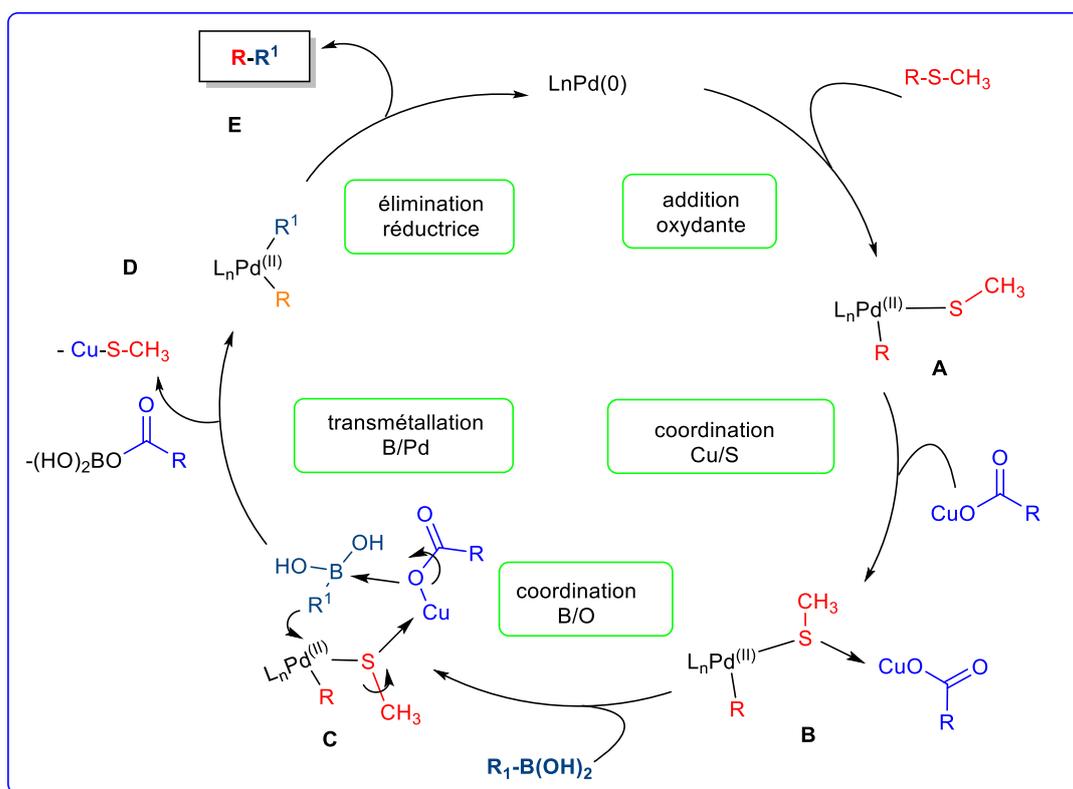


Schéma 29 : Mécanisme du couplage de Liebeskind-Srogl

Le mécanisme commence par l'addition oxydante du catalyseur sur le dérivé thioéther pour former l'intermédiaire **A**. Par la suite, le carboxylate de cuivre joue un double rôle : Il polarise la liaison Pd-S par coordination du Cu^(II) avec le centre soufré **B**, tout en activant le bore trivalent par complexation du groupement carboxyle sur cet atome **C**. Cette action

⁴⁶ Carrie L. Kusturin, Lanny S. Liebeskind, et William L. Neumann, *Org. Lett* **2002**, 4, 983-85.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

facilitera l'étape limitante de transmétallation pour aboutir à l'espèce **D**. Finalement, l'élimination réductrice conduit au composé couplé **E**, avec recyclage du catalyseur.⁴⁷

Les plus importantes variantes du couplage de Liebeskind-Srogl sont celles qui impliquent des réactions sans catalyse au palladium et à l'air,^{48,49} des réactions à base de Cu^(I) catalytique,⁵⁰ des réactions dans l'eau⁵¹ et des réactions Cu/Ag co-catalysées.⁵²

4.1.1 Tentatives de couplage de Liebeskind-Srogl

Afin de réaliser ce couplage de Liebeskind-Srogl nous avons tout d'abord entamé un premier essai en appliquant les conditions déjà élaborées et optimisées au sein de notre laboratoire. Au départ du composé **8** et de l'acide *para*-tolylboronique (1.5 éq), en présence d'une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄ (10 %mol) et de 3.0 éq. de CuTC dans le THF sous irradiation micro-ondes pendant 1h30 (**Tableau 2**, entrée 1) ce qui nous a permis d'aboutir au produit **18** souhaité avec un bon rendement de 78 %. Ce très bon résultat nous a conduit à appliquer les mêmes conditions pour généraliser cette méthode en employant d'autres acides aryl- ou hétéroaryl- boroniques et ce afin d'étudier les limites sans passer par une éventuelle optimisation.

⁴⁷ H. Prokopcová, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3674-3676.

⁴⁸ Villalobos, Srogl, et Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734-15735.

⁴⁹ L. S. Liebeskind, H. Yang, H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 1445-1449.

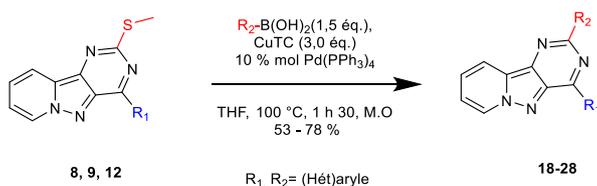
⁵⁰ Zhihui Zhang, Matthew G. Lindale, et Lanny S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6403-10.

⁵¹ M. Koley, L. Wimmer, M. Schnürch, M. D. Mihovilovic, *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 1368-1373.

⁵² P. Ghosh, B. Ganguly, E. Perl, S. Das, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2751-2756.

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

Tableau 2 : Exemplification de couplage de Liebeskind-Srogl en position C-2



| Entrée | N° (P.d.) | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit final | Rdt ^a | Entrée | N° (P.d.) | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit final | Rdt ^a |
|--------|-----------|----------------------------|---------------|------------------|--------|-----------|----------------------------|---------------|------------------|
| 1 | 8 | | | 78% | 7 | 8 | | | 40% |
| 2 | 8 | | | 75% | 8 | 8 | | | 60% |
| 3 | 8 | | | 48% | 9 | 8 | | | N.D |
| 4 | 8 | | | 25% | 10 | 9 | | | 86% |
| 5 | 8 | | | 85% | 11 | 12 | | | 53% |
| 6 | 8 | | | 60% | | | | | |

^a Rendement isolé après une purification, N° (P.d.): N° (Produit de départ)

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

En examinant les résultats du **tableau 2**, nous constatons que les conditions du couplage de Liebeskind-Srogl établies précédemment sont parfaitement compatibles pour l'introduction en position C-2 des pyrido[1', 2': 1,5] pyrazolo [4,3-*d*]pyrimidines d'une large variété d'entités aryliques. Celles-ci portent des substituants électro-donneurs (CH₃, OCH₃, OH) en positions *ortho*, *mé*ta ou *para*, ou électro-attracteurs (F, CF₃) en position *para* ainsi que des entités hétéroaryliques.

Comme observé lors de la première procédure de couplage croisé de Suzuki-Miyaura, l'utilisation des acides phénylboroniques riches en électrons a été bien tolérée et a fourni les composés désirés **18** et **19** substitués par un groupement 4-tolyle ou 4-méthoxyphényle avec d'excellents rendements de 78 et 75 % respectivement (entrées 1-2). La compatibilité entre les deux réactions est encore plus claire avec les résultats qui suivent.

La réaction de couplage au départ des acides 2- ou 3-méthoxyphénylboroniques a permis d'obtenir les produits souhaités **20** et **21** avec des rendements modérés (entrées 3 et 4). La présence d'un groupement attracteur puissant tel que CF₃ attirant les électrons sur l'acide phénylboronique réduit l'efficacité de la réaction puisque nous avons obtenu le composé attendu **23** avec un rendement de 60% (entrée 6). Néanmoins, l'échange du groupe CF₃ par l'atome de Fluor a heureusement rétabli la réactivité et a conduit au composé **22** avec un rendement satisfaisant de 85% (entrée 5). Ceci indique que la diminution du caractère attracteur d'électrons impacte majoritairement le rendement de réaction. Ce résultat a été confirmé avec les acides (hét)arylboroniques. En effet des composés aromatiques riches en électrons tel que le furane, qui a donné le produit souhaité **25** avec un bon rendement de 60%, sont compatibles avec la méthode, alors que l'utilisation de l'acide 4-pyridine boronique a encore une fois totalement échoué (entrées 8, 9).

Pour évaluer si la nature des substituants en C-4 a réellement une influence sur la réactivité de la position C-2, nous avons modifié la nature des dérivés tricycliques 4-arylés et fixé l'acide *p*-tolylboronique en tant que partenaire d'arylation unique. Lorsque le dérivé pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine **8** a été remplacé par le dérivé **12** possédant un groupe 4-méthoxyphényle enrichi en position C-4, la réaction a donné le dérivé **27** avec un très bon rendement de 86% (entrée 10), bien supérieur à celui observé avec le composé **18** (entrée 1).

Chapitre I : Synthèse et réactivité des Pyriopyrazolopyrimidines

L'inversion de l'effet électronique en C-4 a réduit la réactivité du système tricyclique (entrée 11). En effet le composé **12** a fourni le produit **28** avec un rendement moyen de 53%. En conclusion, la (hét)arylation en C-2 a suivi le même comportement que la réaction de couplage croisé en C-4.

5. Conclusion

Au regard des résultats obtenus dans ce chapitre, nous avons montré qu'il était possible de mettre en œuvre une nouvelle stratégie de synthèse simple et efficace pour synthétiser, avec de bons rendements, des pyrido[1', 2': 1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidines.

La réactivité directe de la position C-4 de pyrido[1', 2': 1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine a été développée d'une manière monotopie par l'intermédiaire des réactions de couplages pallado-catalysés *via* une stratégie inédite d'activation de liaisons C-O d'amide par le PyBrOP. Les conditions de couplage de Suzuki-Miyaura se sont montrées efficaces et généralisables ouvrant ainsi la voie vers des entités originales de monoarylation diversifiées (composés **8-17**, **Tableau 1**) avec de bons rendements.

Par ailleurs, une adaptation des conditions réactionnelles de couplage de Liebeskind-Srogl en position C-2, a permis l'accès avec succès à des produits diarylés (composés **18-28**, **Tableau 2**).

Chapitre II : Les pyrrolo[3,4-c]pyrazoles

1. Introduction

L'objectif de ce chapitre concerne la conception d'une librairie de composés à structures de type pyrrolo[3,4-c]pyrazole. Cet hétérocycle reste très peu décrit dans la littérature. Pour ce faire, une nouvelle voie d'accès à ce type de dérivés sera tout d'abord mise au point. Cette voie de synthèse nous permettra de fonctionnaliser la position *N*-2 par des aryles (R_1) et ensuite d'introduire des groupements méthyle ou *p*-méthoxybenzyle (R_2) en position *N*-5.

Enfin, nous étudierons la réactivité de la position *C*-3 vis-à-vis des couplages pallado-catalysé de type Suzuki-Miyaura et Buchwald-Hartwig (R_3) (**Figure 18**).

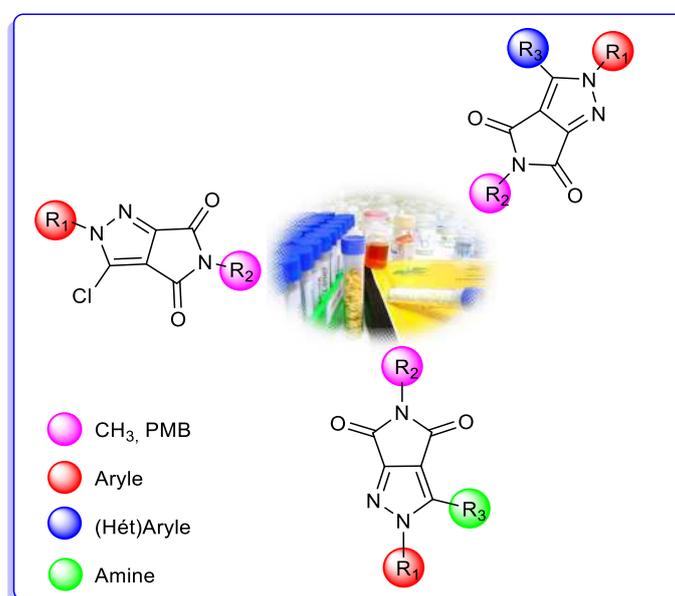


Figure 18 : Pyrrolo[3,4-c]pyrazoles diversement substitués

2. Rappels bibliographiques sur les pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-diones

Dans cette partie, seront présentées les différentes applications des dérivés pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-diones. Ensuite, seront décrites les principales voies d'accès à ces bicycles triazolés, ainsi que les stratégies de fonctionnalisation existantes.

2.1. Applications biologiques des dérivés pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-diones

2.1.1 Les pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-diones comme inhibiteurs potentiels du VIH-1.

En 2016, Guan-Nan Liu et *coll.*⁵³ ont décrit des dérivés du pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-diones **L54** et **L55**, comme inhibiteurs potentiels contre le *VIH-1*. Ces nouveaux composés présentent une activité antivirale de l'ordre micromolaire contre cette cible ($IC_{50} < 5 \mu M$) et avec une faible toxicité (**Figure 19**).

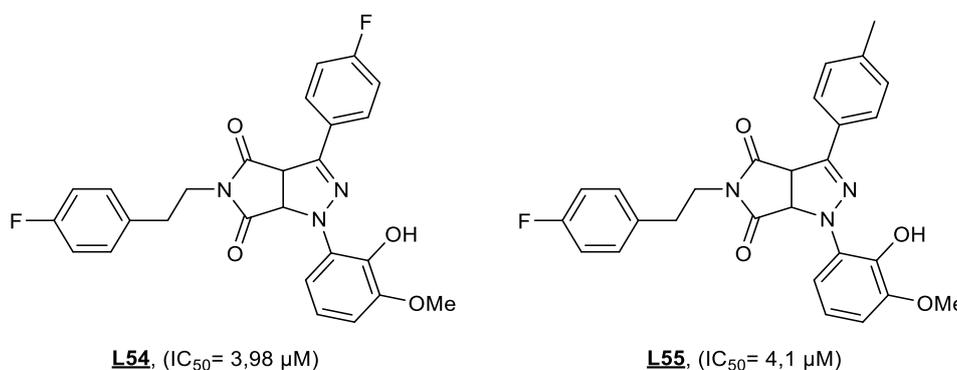


Figure 19 : Pyrrolo[3,4-c]pyrazoles en tant qu'inhibiteurs potentiels du *VIH-1*

2.1.2 Les pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-diones comme inhibiteurs potentiels de phosphatases CDC25

En 2010, l'équipe de Hai-Jun Chen,⁵⁴ a décrit la synthèse de dérivés pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-diones, comme étant des inhibiteurs de la phosphatase CDC25. Les phosphatases CDC25 à double spécificité (phosphotyrosine et phosphosérine/thréonine) activent les kinases régulatrices du cycle cellulaire (les CDK) et contrôlent ainsi le déclenchement de l'entrée en mitose et la prolifération.

Les travaux de Hai-Jun Chen *et coll.* ont été initiés par la découverte d'un composé **L56** lors des criblages d'une bibliothèque de composés internes de leurs laboratoires vis à vis CDC25. Le dérivé **L56** a été identifié comme ayant une activité inhibitrice modérée de CDC25 ($IC_{50} = 32 \mu M$, **Figure 20**).

Une étude de relation structure-activité a été menée par la même équipe, afin de générer des inhibiteurs efficaces de la phosphatase CDC25. L'optimisation structurelle préliminaire a abouti aux composés **L57** ($IC_{50} = 0,23 \mu M$) et **L58** ($IC_{50} = 0,24 \mu M$), qui montre une activité 100 fois supérieur à celle mesurée pour le composé **L56** ($IC_{50} = 32 \mu M$). Ces composés fournissent un nouveau point de départ pour d'autres modifications structurales,

⁵³ Guan-Nan Liu, Rong-Hua Luo, Yu Zhou, Xing-Jie Zhang, *Molecules*. **2016**, *21*, 1198.

⁵⁴ Hai-Jun Chen et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 876-79.

qui pourraient aboutir à la découverte de nouvelles séries d'inhibiteurs de phosphatase de type CDC25 (**Figure 20**).

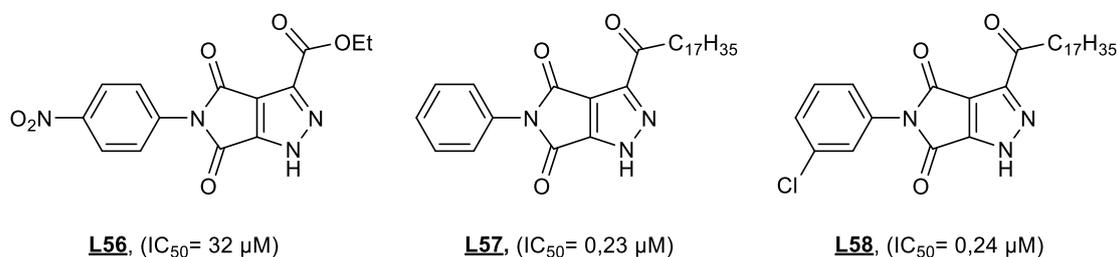


Figure 20 : Pyrrolo[3,4-*c*]pyrazoles en tant qu'inhibiteurs potentiels de CDC25

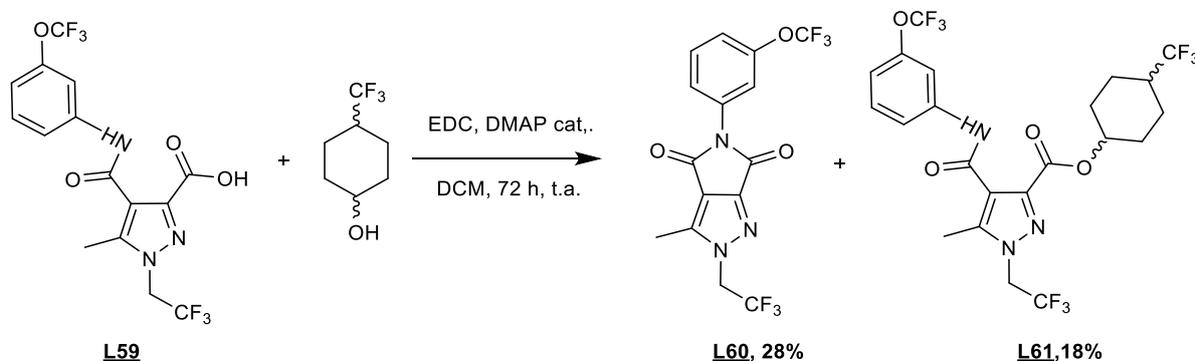
2.2. Principales voies d'accès aux pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-diones

Une étude approfondie de la littérature fait l'état de deux grandes voies d'accès aux dérivés pyrrolo[3,4-*c*]pyrazoles-4,6-(2*H*,5*H*)-diones :

- **Voie A** : L'accès *via* la préparation d'un dérivé pyrazole.
- **Voie B** : L'accès *via* l'élaboration de dérivés maléimides.

2.2.1 Voie A : Accès *via* la préparation d'un dérivé pyrazole.

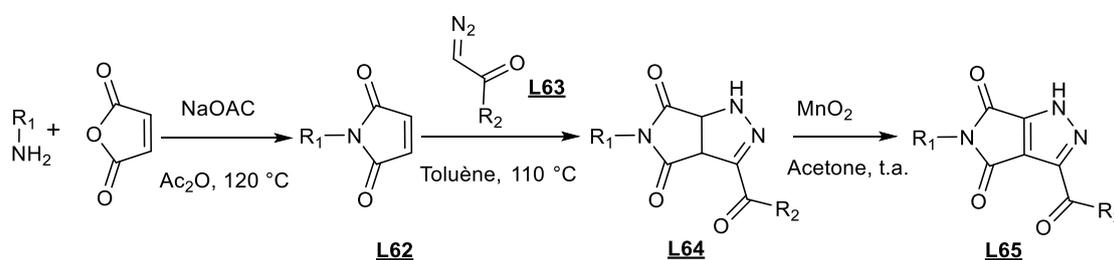
Un seul article décrit la formation du bicyclic pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-dione au départ d'un dérivé pyrazole-3,4-dicarboxylate **L59**.⁵⁵ En 2012, Bräse *et coll.* relatent brièvement l'obtention d'un dérivé pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-dione **L60** substitué par un méthyle en position C-3. L'accès est permis par couplage peptidique intramolécule entre l'amide et l'acide carboxylique. Le produit bicyclique est décrit comme produit parasite de la réaction d'estérification du composé **L59** (Schéma 26).



⁵⁵ Anne J. Rüger, Martin Nieger, et Stefan Bräse, *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 8823-29.

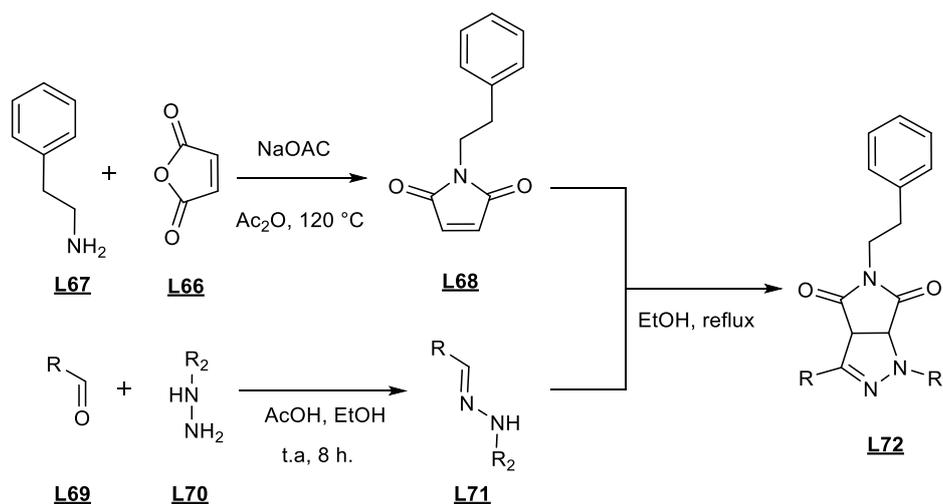
Schéma 30 : Formation du bicyclic pyrrolo[3,4-c]pyrazole**2.2.2 Voie B : Accès via l'élaboration des dérivés maléimides.**

En 2010, LiFa-Jun Nan et coll.⁵⁶ ont élaboré une stratégie en utilisant des dérivés maléimides. Les composés *N*-substitués **L62**, sont obtenus *via* l'acylation de l'anhydride maléique avec les amines primaires, qui ont été utilisés comme dipolarophiles pour effectuer des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec des composés de type α -diazocarbonyl **L63** au reflux du toluène afin d'obtenir les pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-diones substituées de type **L64**. L'oxydation douce de ces dérivés avec du MnO₂ dans l'acétone a donné les produits insaturés souhaités **L65** (**Schéma 31**).

**Schéma 31 : Voie d'accès au composé L65**

En 2016, Guan-Nan Liu et coll.⁵³ décrivent l'obtention de pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-diones en trois étapes *via* des dérivés de type maléimide. Comme indiqué dans le **Schéma 32**, les composés ciblés **L72**, sont synthétisés avec succès à partir de réactifs commerciaux. La première étape consiste à traiter l'anhydride maléique **L66** avec les phényléthylamines **L67** dans l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium pour donner l'intermédiaire phényléthyl-pyrrole-2,5-dione **L68**. Parallèlement les réactifs **L71** ont été obtenus par le traitement des aldéhydes aromatiques **L69** avec les phénylhydrazines **L70**, la réaction s'effectuant en présence d'éthanol à température ambiante. Ensuite, les deux intermédiaires **L68** et **L71** ont été engagés dans une réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire au reflux de l'éthanol, pour donner les composés **L72** (**Schéma 32**).

⁵⁶ H, ChenYong, Qiang ShenJia, LiFa-Jun Nan, *Bioorg. Med. Chem. Letter.* **2010**, *20*, 2876–2879

Schéma 32 : Synthèse du composé **L72**

Par ailleurs, notre laboratoire avait l'objectif de développer des radiomarqueurs spécifiques de la COX-2, enzyme exprimée lors de l'apparition d'une inflammation et a engagé un programme visant à la synthèse des dérivés de type pyrrolo[3,4-c]pyrazoles-4,6-(2*H*,5*H*)-dione. Nous avons suivi une voie d'accès inédite pour atteindre ces objectifs poursuivant les études initiées par le Dr. Elie.⁵⁷ Dans la continuité de ce travail, nous avons pensé compléter les approches initiées, les tester pour une éventuelle généralisation tout en prenant garde à mettre en place des possibilités pour diversifier les structures en favorisant l'introduction de substituants variés en position C-3, travail qui n'a jamais été rapporté selon nos recherches bibliographiques.

La partie suivante sera donc consacrée à décrire une nouvelle voie d'accès aux dérivés de type pyrrolo[3,4-c]pyrazoles-4,6-(2*H*,5*H*)-dione, ainsi qu'à l'étude de la réactivité de ces substrats en position C-3.

3. Synthèse du noyau pyrrolo[3,4-c]pyrazole

3.1 Objectifs et stratégie

Comme évoqué dans la première partie de ce manuscrit, il n'existe que très peu de stratégies de synthèse pour concevoir et fonctionnaliser le motif pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-dione. De ce fait, nous nous sommes fixés comme objectif la mise au point d'une nouvelle voie d'accès à cet hétérocycle substitué par un halogène, permettant la création de

⁵⁷ Jonathan Elie « Thèse de doctorat » ; Université d'Orléans (France), 2016.

nouvelles liaisons C-C ou C-N *via* des réactions des couplages pallado-catalysés (Suzuki-Miyaura et Buchwald-Hartwig).

Selon ce contexte, la synthèse pourrait être achevée suivant la séquence rétrosynthétique suivante. Nous avons envisagé que le scaffold **A** serait obtenu *via* une cyclisation du dérivé halogéné **B**, ce dernier serait préparé à partir d'une saponification du composé **C** qui lui-même a été synthétisé par une réaction du couplage peptidique au départ du dérivé **D**. L'intermédiaire **D** serait alors issu de l'oxydation du dérivé **E** lui-même généré *via* une réaction de formylation de type Vilsmeier-Haack, suivie d'une chloration du dérivé **F**. Enfin le pyrazole **F** devrait être synthétisé par la condensation de l'acétylène dicarboxylate de diéthyle avec des phénylhydrazines qui sont généralement commerciales (**Schéma 33**).

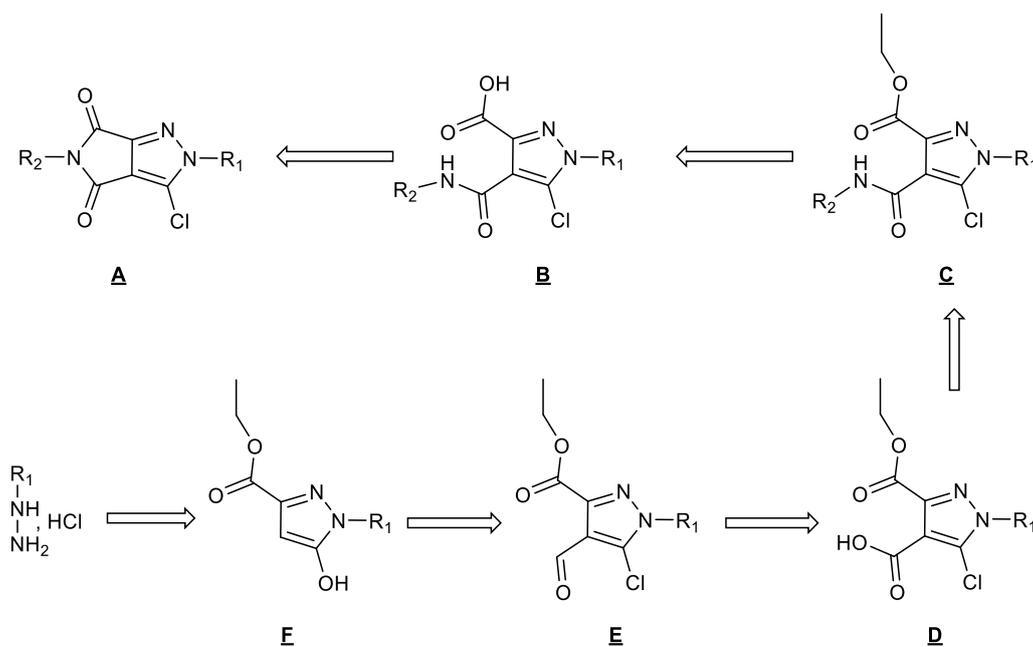
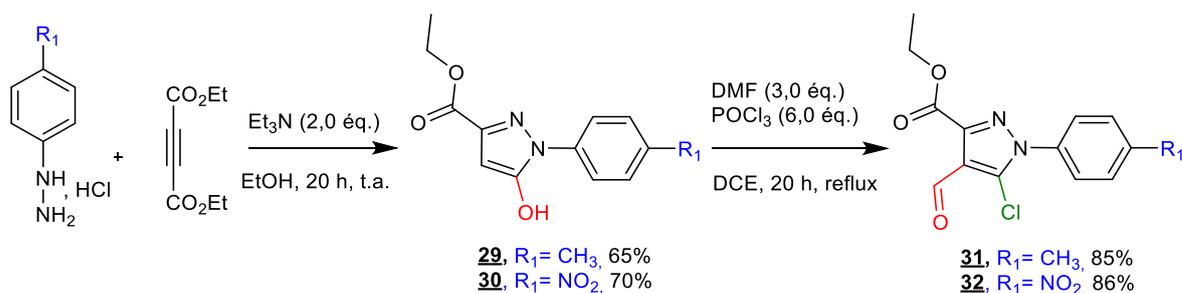


Schéma 33 : Rétrosynthèse de la formation du bicyclic pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione.

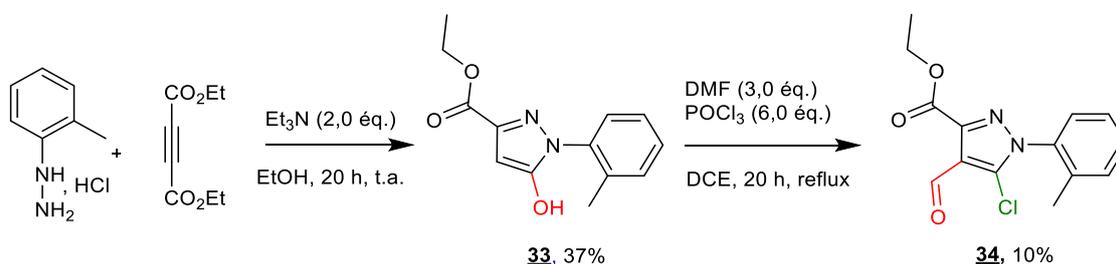
3.2 Construction du scaffold

En se basant sur cette hypothèse rétrosynthétique, les composés attendus **A** (**Schéma 33**) pourront être synthétisés en 6 étapes. La première étape consiste en la formation des noyaux pyrazoles par cyclisation entre l'acétylènedicarboxylate de diéthyle et les 2 différents chlorures de phénylhydrazines commerciaux en présence de 2,0 éq. de triéthylamine (Et₃N) dans l'éthanol à température ambiante pendant 20 heures. Ces

pyrroles **29** et **30** ont pu être isolés avec de bons rendements de 65 et 70% respectivement. L'étape suivante qui est une réaction de formylation de type Vilsmeier-Haack,⁵⁸ a été effectuée en présence de DMF (3,0 éq.) et de trichlorure de phosphore POCl₃ au sein du dichloroéthane comme solvant. Lors de cette formylation, il s'ensuit également une chloration *in situ* des hydroxypyrazoles pour donner les dérivés **31** et **32** avec des rendements 85 et 86% (**Schéma 34**).

Schéma 34 : Voie d'accès aux composés **31** et **32**

Pour connaître les limites de ces deux réactions, nous avons exemplifié cette méthode de synthèse en employant une phénylhydrazine substituée en *ortho* avec un groupement CH₃. La première étape nous a fourni le produit **33** avec un rendement peu satisfaisant de 37%. Par la suite nous avons engagé le produit **33** dans la double réaction de formylation / chloration, le composé généré **34** a été isolé avec un faible rendement de 10% et 80% de produit de départ. Ce manque de réactivité est certainement lié à un problème d'encombrement stérique dû au groupement CH₃ en position *ortho* de la phénylhydrazine (**Schéma 35**).

Schéma 35 : Formation du composé **34**.

⁵⁸ Vilsmeier A., Haack A., Ber. Dtsch. Chem. Ges., **1927**, *60*, 119-122.

Nous avons décidé de poursuivre notre stratégie de synthèse pour achever la construction du bicyclic. Pour ce faire, les composés **31** et **32** seront transformés en acides pyrrolo-4-carboxyliques *via* une réaction d'oxydation en présence de sel de phosphonate (NaH_2PO_4) et de perchlorate de sodium (NaClO_2) dans un mélange de solvant (*t*-BuOH, H_2O , 2-méthylbutène-2-ène) à température ambiante pendant 24 heures permettant ainsi d'accéder aux composés **35** et **36** avec des rendements respectifs de 88 et 81% (**Schéma 36**).

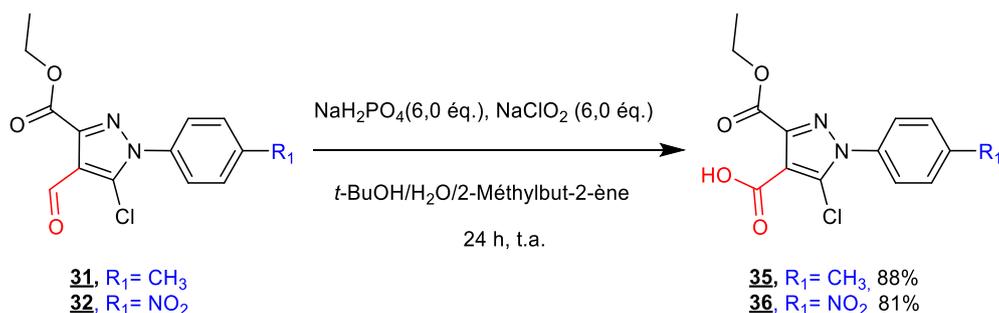


Schéma 36 : Réaction d'oxydation de Pinnick sur les pyrroles **31** et **32**.

Afin d'obtenir des pyrroles substitués en *C*-4 par des amides, nous avons alors envisagé de faire appel au couplage de type peptidique. En s'aidant de travaux de la littérature, nous avons mis les acides carboxyliques **35** et **36** en présence de différentes amines primaires telles que la méthylamine, l'aniline et la *p*-méthoxybenzylamine et ce, avec des agents activateurs tels que du 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI) et du 1-hydroxybenzotriazole hydraté (HOBt. H_2O). Au terme de 5 heures d'agitation à température ambiante dans le THF comme solvant, les amides désirées **37-40** ont été isolés, après purification avec de très bons rendements (**Schéma 37**).

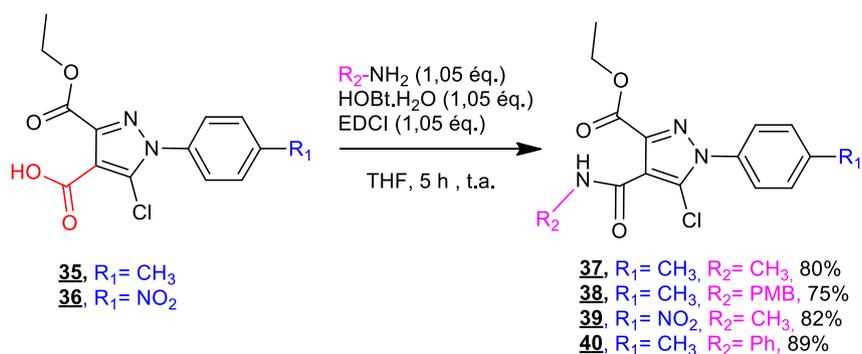


Schéma 37 : Formation des amides **37-40**.

Ces intermédiaires ont été engagés dans une réaction de saponification en présence d'une solution de KOH (1M) à température ambiante dans le THF pendant 5 heures, suivie par une neutralisation en présence d'une solution aqueuse d'HCl (1M). Les dérivés souhaités **41**, **42**, **43** et **44** sont alors aisément obtenus avec des excellents rendements oscillants entre 87 et 99% (**Schéma 38**).

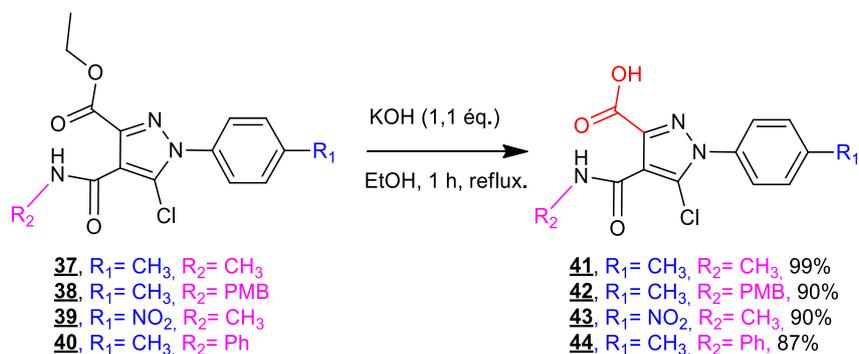


Schéma 38 : Saponification des composés **37-40**

La voie de synthèse est achevée par la confection des bicycles de type pyrrolo[3,4-c]pyrazoles-4,6-(2*H*,5*H*)-dione *via* des cyclisations au départ des molécules **41** à **44**, à l'aide d'un agent de couplage tel que le carbonyldiimidazole (CDI) en utilisant le DCM anhydre comme solvant à température ambiante. Nous avons alors pu isoler avec succès les composés souhaités **45**, **46**, et **47** après 24 heures de réaction, avec des rendements 86%, 80% et 84% respectivement. En revanche, cette annélation semble être limitée aux amides aromatiques du fait que le composé **48** n'a pas été détecté (**Schéma 39**).

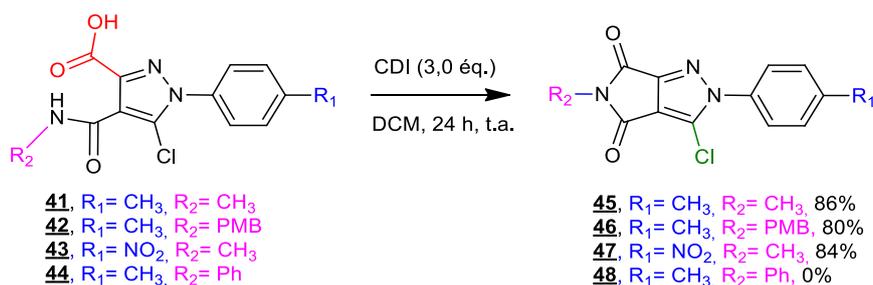


Schéma 39 : Cyclisation des composés **41-44**

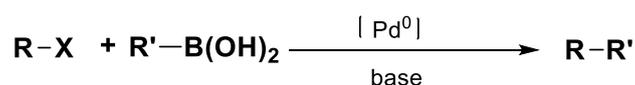
Une fois la synthèse des précurseurs **45-47** mise au point, nous avons exploré la réactivité de la position C-3 de ces pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-diones chlorées vis-à-vis de couplages pallado-catalysés de type Suzuki-Miyaura et Buchwald-Hartwig.

4. Réactivité du bicyclic pyrrolo[3,4-c]pyrazole vis-à-vis de couplage de Suzuki-Miyaura

4.1. Rappels bibliographiques sur la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura

Les réactions de couplages croisés, permettant la formation des liaisons C-C, sont devenues des réactions fondamentales en chimie organique. Parmi ces transformations, citons les séquences de Negishi et de Stille qui font intervenir respectivement des dérivés organozinciques⁵⁹ et organostannylés.⁶⁰

Découvert en 1981, le couplage de Suzuki-Miyaura⁶¹ est présenté dorénavant comme l'une des séquences les plus attractives permettant la formation d'une liaison C-C par réaction pallado-catalysée entre un acide ou un ester boronique et un dérivé halogéné ou un triflate en présence d'une base et d'un métal de transition, le palladium, en tant que catalyseur (Schéma 40).⁶²



R= aryle, alcényle, vinyle.
 R'= aryle, alcényle, vinyle, allyle.
 X= I, Br, Cl, OTf.
 Base= Na₂CO₃, NaOEt, Et₃N, K₃PO₄

Schéma 40 : Couplage de Suzuki-Miyaura

Il est important de préciser que cette réaction s'avère compatible avec de nombreuses fonctions organiques avec, de surcroît, la génération de sous-produits non-toxiques. Le cycle catalytique communément admis pour le couplage de Suzuki-Miyaura se déroule en 3 étapes (Figure 21) :

L'addition oxydante : le palladium s'insère dans la liaison R-X et passe du degré d'oxydation 0 à II.

⁵⁹ a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-23; b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-48; c) E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577-9648.

⁶⁰ P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-34.

⁶¹ N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-19.

⁶² A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *30*, 6722-37

La transmétallation : au cours de laquelle l'acide boronique est préalablement transformé en sel au moyen d'une base, ce qui induit l'échange de R' notamment son transfert sur le palladium.

L'élimination réductrice : étape durant laquelle le palladium (0) est régénéré, et le produit final R-R' est libéré. L'efficacité de la réaction de Suzuki, appliquée à un substrat donné, est dépendante de plusieurs paramètres qui sont la base, le solvant, la source de palladium et les ligands employés.

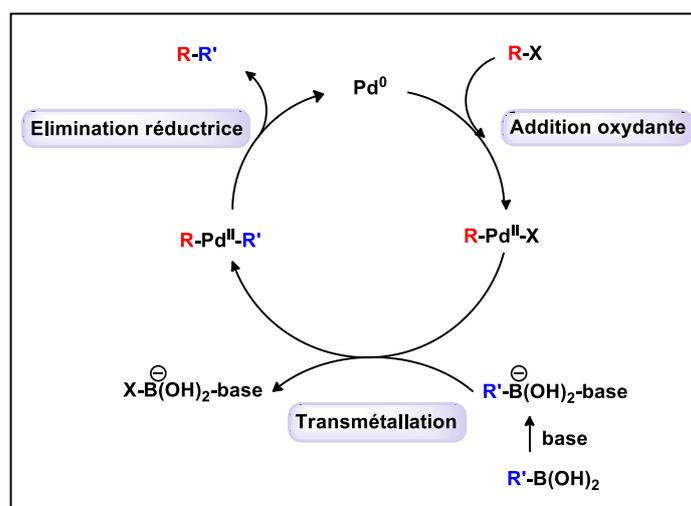


Figure 21 : Le cycle catalytique de couplage de Suzuki-Miyaura

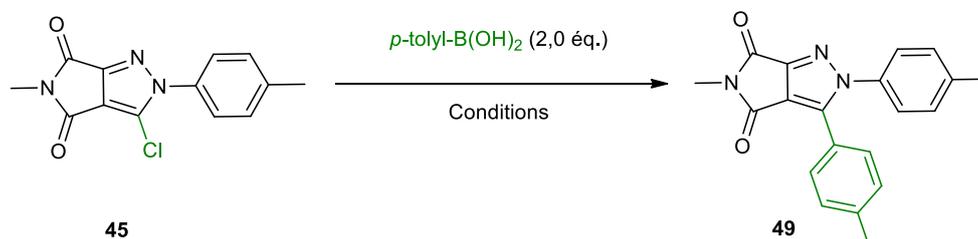
4.2 Optimisation des conditions de couplage de Suzuki-Miyaura

Nos essais d'optimisation ont été réalisés sur le composé **45** et l'acide *p*-tolylboronique étant choisi en tant que partenaire de couplage. En présence de Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur et de carbonate de potassium dans le 1,4-dioxane, sous irradiation micro-ondes pendant 1,5 heures, le composé désiré **49** est obtenu avec un rendement de 65% (Tableau 3, entrée 1). Suite à ce résultat fort encourageant et dans le but d'améliorer le rendement de cette séquence, différentes conditions expérimentales ont été testées. En augmentant la température à 150°C, le rendement augmente à 80% (Tableau 3, entrée 2).

En revanche, l'emploi de Pd(OAc)₂ comme catalyseur en présence de Xantphos n'a pas donné satisfaction, le produit **49** est obtenu avec un faible rendement de 20 % (Tableau 3, entrée 3). Par ailleurs un échec a été observé en utilisant le PdCl₂(PPh₃)₂ (Tableau 3, entrée 4). Le changement de base a donné également lieu à quelques essais et l'introduction de

carbonate de césium au lieu du carbonate de potassium conduit à des résultats tout à fait similaires (Tableau 3, entrées 5 et 7).

Tableau 3: Optimisation des conditions de couplage de Suzuki-Miyaura



| Entrée | Catalyseur (10 mol %) | Base (3,0 éq.) | T (°C) M.O | Solvant | Tps (h) | Rdt (%) ^a |
|--------|--|---------------------------------|---------------|---------|---------|----------------------|
| 1 | Pd(PPh ₃) ₄ | K ₂ CO ₃ | 130 | Dioxane | 1,5 | 65 |
| 2 | Pd(PPh ₃) ₄ | K ₂ CO ₃ | 150 | Dioxane | 1,5 | 80 |
| 3 | Pd(OAc) ₂ , Xantphos (0,2 éq) | K ₂ CO ₃ | 130 | Dioxane | 1,5 | 20 |
| 4 | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ | K ₂ CO ₃ | 130 | Dioxane | 1,5 | 0 |
| 5 | Pd(PPh ₃) ₄ | K ₂ CO ₃ | 150 | Dioxane | 2,0 | 85 |
| 6 | Pd(PPh ₃) ₄ | K ₂ CO ₃ | 150 | Toluène | 2,0 | 0 |
| 7 | Pd(PPh ₃) ₄ | Cs ₂ CO ₃ | 150 | Dioxane | 2,0 | 79 |

^a Rendement isolé après une purification.

Les meilleures conditions de couplage sont donc 2,0 équivalents d'acide *p*-tolylboronique, 3,0 équivalents de carbonate de potassium, de 10% molaire de Pd(PPh₃)₄ dans le 1,4-dioxane, sous irradiation micro-ondes à 150°C pendant 2 heures et ont permis d'isoler le composé **49** avec un très bon rendement de 85%.

4.3 Exemplification

Pour étudier le domaine d'application et connaître les limites de cette réaction, nous avons généralisé cette méthode à d'autres acides boroniques (hétéro)aryliques et au départ de tous les composés halogénés à notre disposition **45**, **46** et **47**.

En examinant les résultats regroupés dans le **tableau 4**, nous constatons que les conditions opératoires précédemment optimisées sont compatibles avec un large panel d'acides boroniques qu'ils soient substitués en para par des groupements donneurs (CH₃,

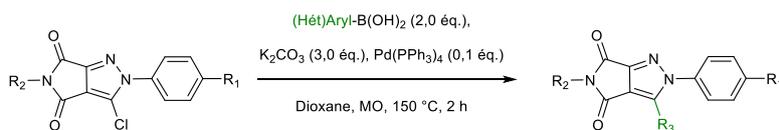
OCH₃) ou attracteurs d'électrons (CN, F) puisque les dérivés couplés correspondants sont obtenus avec des rendements supérieurs à 60% (**Tableau 4**, entrées 1, 2, 5 et 6).

Concernant l'introduction d'un groupement aryle méta-substitué, comme illustré avec l'acide 3-méthoxyphénylboronique, le produit a été obtenu avec un rendement de 67% (Tableau 4, entrée 3). En revanche, l'échec pour introduire un groupement ortho-substitué tel que l'acide 2-méthoxyphénylboronique pourrait être dû à des problèmes d'encombrement stérique (Tableau 4, entrée 4).

Cette séquence réactionnelle a également été étendue à des acides boroniques hétéroaryliques. Des rendements modérés de 45 à 76% ont été observés lors de l'introduction d'un groupement 2-furanyle, 3-furanyle et 2-thiophényle (Tableau 4, entrées 7-9). Par ailleurs, l'insertion du résidu 4-pyridinyle, a été infructueux sur le noyau pyrrolopyrazole, ce résultat est peut-être dû au manque de réactivité du réactif employé (Tableau 4, entrée 10).

Pour terminer, notre stratégie, les résultats concernant le couplage sur les composés **46** et **47** est également compatible avec la mise en jeu de l'acide *p*-tolyboronique, les produits souhaités **59** et **60** sont isolés avec des rendements respectifs de 70 et 84% respectivement (Tableau 4, entrées 11 et 12).

Tableau 4 : Exemplification de couplage de Suzuki-Miyaura en position C-3.



| Entrée | N° (P.d.) | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit | Rdt ^a | Entrée | N° (P.d.) | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit | Rdt ^a |
|--------|-----------|----------------------------|---------|------------------|--------|-----------|----------------------------|---------|------------------|
| 1 | 45 | | | 85% | 7 | 45 | | | 76% |
| 2 | 45 | | | 79% | 8 | 45 | | | 56% |
| 3 | 45 | | | 67% | 9 | 45 | | | 45% |
| 4 | 45 | | | Trace s | 10 | 45 | | | - |
| 5 | 45 | | | 65% | 11 | 46 | | | 70% |
| 6 | 45 | | | 60% | 12 | 47 | | | 84% |

^a Rendement isolé après une purification, N° (P.d.): N° (Produit de départ).

5. Réactivité du bicyclic pyrrolo[3,4-c]pyrazole vis-à-vis de la réaction de Buchwald-Hartwig.

Afin de compléter notre étude de réactivité en position C-3, il nous a alors semblé intéressant de créer une librairie de dérivés pyrrolo[3,4-c]pyrazoles sur lesquels une amine serait directement greffée.

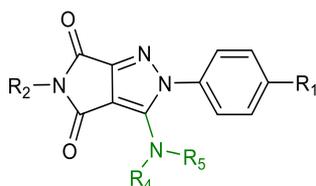


Figure 22

Pour ce faire, nous pouvons, par exemple, envisager d'optimiser des conditions de type Buchwald sur les composés halogénés **45**, **46**, **47** préparés auparavant.

5.1 Rappels bibliographiques sur la réaction de couplage de Buchwald-Hartwig

La réaction de Buchwald-Hartwig est présentée comme l'une des transformations très attractive en chimie organique, puisqu'elle permet de former d'une liaison carbone-azote *via* un couplage pallado-catalysé entre un dérivé aminé et un composé (hét)aromatique halogéné ou pseudohalogéné (tels que le triflate).

A noter que cette transformation est associée à Stephen L. Buchwald et John F. Hartwig dont les travaux ont commencé en 1994. Cependant, le premier exemple de la littérature permettant la formation d'une liaison C-N par couplage croisé a été décrit en 1983 par Migita et ses collaborateurs.⁶³ En effet, cette équipe a développé la synthèse d'arylamines par couplage pallado-catalysé entre des halogénures aromatiques et la tributylstannyldiéthylamine en présence d'une quantité catalytique de PdCl₂[P(*o*-tolyl)₃]₂ (**Schéma 41**). Le couplage ainsi réalisé a permis d'accéder aux anilines correspondantes avec des rendements satisfaisants. Cette réaction reste toutefois très limitée et la nécessité de trouver des méthodes simples afin d'accéder facilement à ces amines stannylées a été achevée avec succès par ses successeurs.

⁶³ M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 12,927-28.

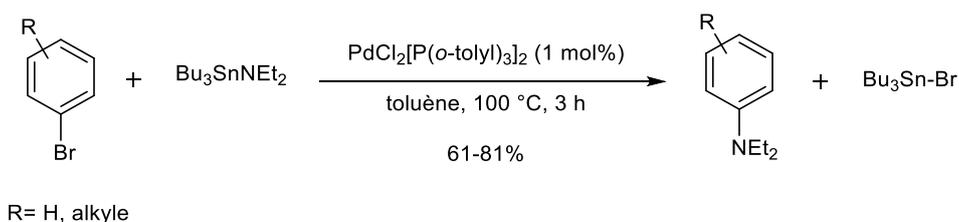


Schéma 41: Réaction de couplage de Buchwald-Hartwig

Dix ans plus tard, Buchwald et Guram complètent les travaux de Migita, en développant une nouvelle méthode catalytique permettant l'accès aux amines stannylées en proposant de les générer *in situ* par une réaction d'échange entre l'amine primaire ou secondaire correspondante et la tributylstannyldiéthylamine. Ces intermédiaires ont alors été couplés avec de nombreux dérivés aromatiques halogénés, les produits ont été obtenus avec des rendements variant de 55% à 88 % (**Schéma 42**).⁶⁴

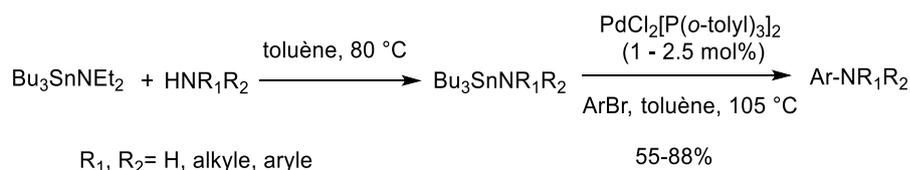


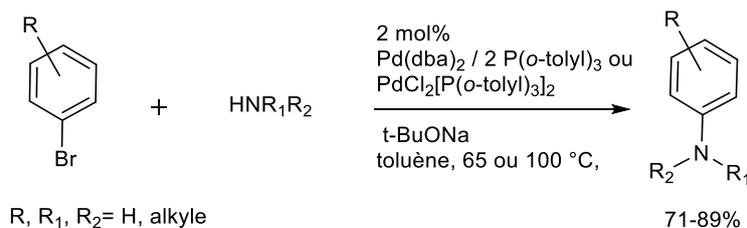
Schéma 42: Nouvelle méthode catalytique permettant l'accès aux amines

L'année suivante, l'équipe de Buchwald d'une part et celle d'Hartwig d'autre part, ont résolu les limitations associées à l'utilisation des composés stannylés. Les deux équipes viennent en effet de montrer que le couplage peut être effectué directement avec des amines libres à conditions d'utiliser une base forte en présence d'un catalyseur palladié et un ligand comme P(*o*-tolyl)₃.⁶⁵

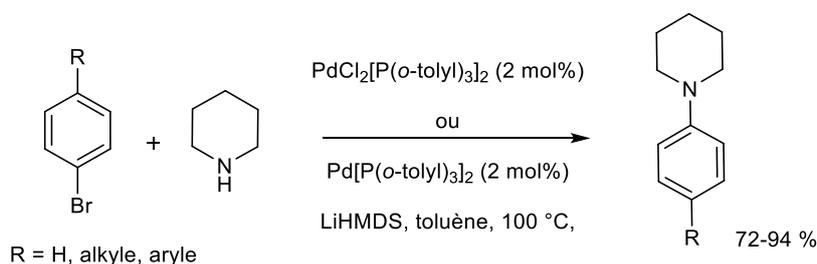
Dans le cas de Buchwald, le *t*-BuONa est la base utilisée afin de générer l'amidure de sodium *in situ* par déprotonation de l'amine au lieu de l'aminostannylé correspondant (**Schéma 43**).

⁶⁴ A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901-02.

⁶⁵ a) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348-49; b) J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609-11.

**Schéma 43** : Utilisation de *t*-BuONa comme base

Quant à J. Hartwig, il a démontré que le couplage pouvait s'effectuer aussi avec du hexaméthylidisilazane de lithium (LiHMDS) avec des bons rendements (**Schéma 44**).

**Schéma 44** : Utilisation de LiHMDS comme base

Le mécanisme de la réaction de Buchwald-Hartwig s'avère très proche de celui déjà présenté pour la réaction de Suzuki-Miyaura, le cycle catalytique comprend les étapes représentées dans la **Figure 23**.

La première étape débute après génération *in situ* de l'espèce catalytique Pd(0) suivie de son addition oxydante sur l'halogénoaromatique (Ar-X) pour générer l'intermédiaire **A**. La particularité vient alors dans l'étape qui suit, où l'intermédiaire **D** peut être formé soit directement *via* l'intermédiaire **B** issu de la complexation de l'amine sur l'entité palladiée, soit *via* l'intermédiaire alkoxy **C** obtenu suite au déplacement nucléophile de l'halogène par la base.⁶⁶ Enfin, la dernière étape implique l'élimination réductrice qui se traduit par la formation du produit aminoaromatique désiré et la régénération du catalyseur Pd(0).⁶⁷

⁶⁶ G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13109-10.

⁶⁷ a) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4708-09; b) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232-33.

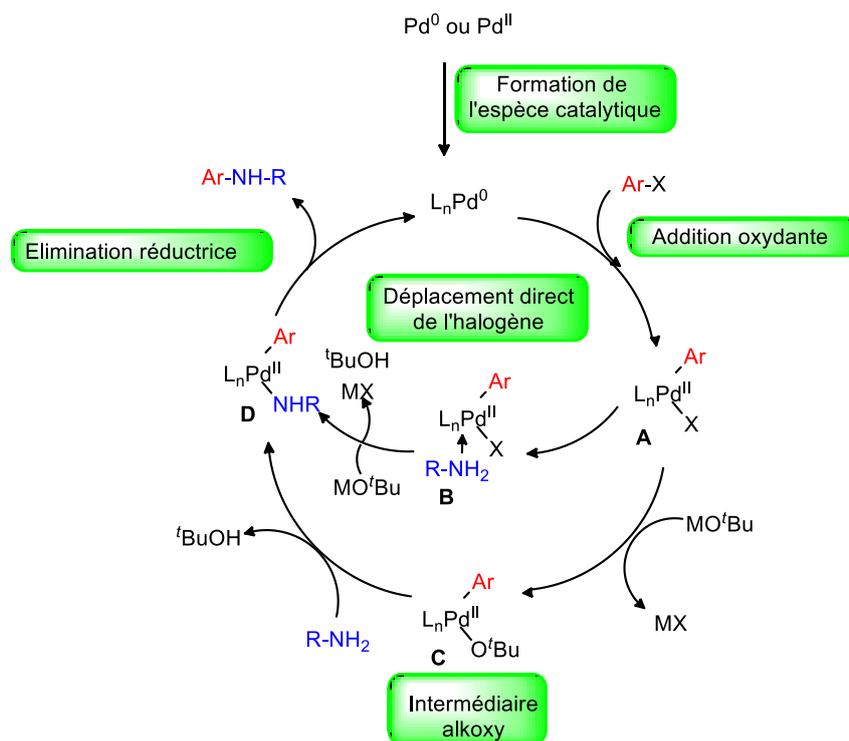


Figure 23 : Mécanisme de la réaction de Buchwald-Hartwig

Bien que ce mécanisme ait été défini pour des conditions utilisant des bases du type *t*-BuONa ou LiHMDS, il reste cependant en grande partie valable pour des conditions utilisant d'autres types de bases, comme NaOH,⁶⁸ Cs₂CO₃,⁶⁹ K₂CO₃,⁷⁰ et K₃PO₄.⁷¹ Par ailleurs, la modification du système catalytique a été la source d'améliorations principales pour cette réaction de couplage. Les précurseurs de palladium (0) les plus utilisés sont le Pd(OAc)₂ et le Pd₂dba₃. De ce fait, des améliorations significatives dans le développement de nouveaux ligands ont été rapportées, telles que BINAP,⁷² DPPF,⁷³ DavePhos,⁷⁴ CyJohnPhos.⁷⁵ (Figure 24).

⁶⁸ R. Kuwano, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6479-86.

⁶⁹ a) J. Yin, M. M. Zhao, M. A. Huffman, J. M. McNamara, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3481-84; b) K. T. J. Loones, B. U. W. Maes, R. A. Dommissie, G. L. F. Lemiere, *Chem. Commun.* **2004**, *21*, 2466-67.

⁷⁰ J.-H. Lee, C.-G. Cho, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 65-69.

⁷¹ a) D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-73; b) K. W. Anderson, R. E. Tundel, T. Ikawa, R. A. Altman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6523-25; c) N. Pottabathini, S. Bae, P. Pradhan, H.-G. Hahn, H. Mah, M. K. Lakshman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7188.

⁷² C. Enguehard, H. Allouchi, A. Gueiffier, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4367.

⁷³ M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217-19.

⁷⁴ R. Kranich, K. Eis, O. Geis, S. Muhle, J. W. Bats, H.-G. Schmalz, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2874-94.

⁷⁵ a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413-14; b) J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158-74.

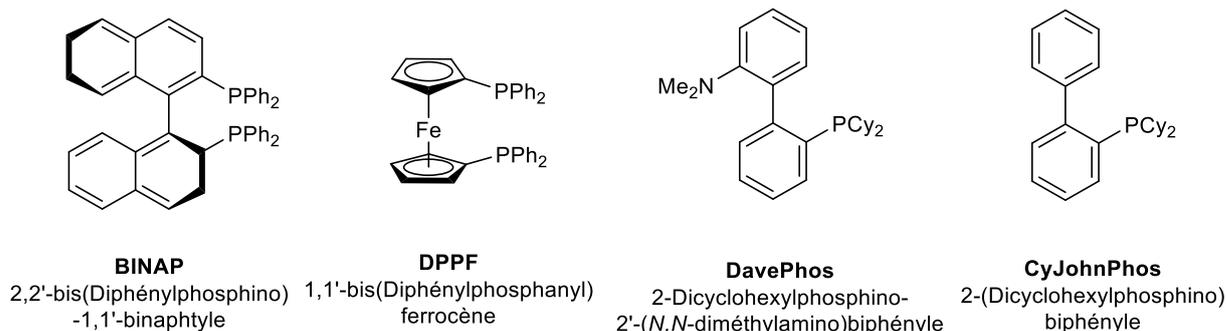


Figure 24: Ligands de Buchwald-Hartwig.

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

Dans ce contexte, Van Leeuwen et al⁷⁶ ont développé le Xantphos (**Figure 25**) qui a montré une excellente réactivité lors des couplages avec des amides,⁷⁷ des hydrazines,⁷⁸ des oxazolidinones⁷⁹ et des urées.⁸⁰ Cette bis-phosphine est dotée d'une rigidité qui en fait un ligand très stable même à des températures élevées.

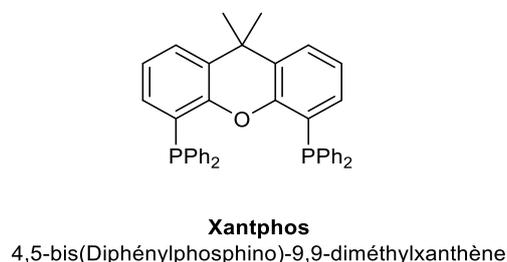


Figure 25: Le Xantphos

5.2 Optimisation des conditions de couplage de Buchwald-Hartwig

Comme nous l'avons vu dans les rappels bibliographiques sur les conditions de réaction de Buchwald-Hartwig, il était donc nécessaire de mettre au point des conditions

⁷⁶ M. Kranenburg, Y. E. M. Van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, *Organometallics* **1995**, *14*, 3081-89.

⁷⁷ J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043-48.

⁷⁸ S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10251-63.

⁷⁹ S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, G. Zappia, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2539-41.

⁸⁰ G. A. Artamkina, A. G. Sergeev, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4381-84.

opérationnelles, permettant d'étudier la réactivité de l'atome de chlore en position C-3 vis-à-vis de l'amination pallado-catalysée (**Schéma 45**).

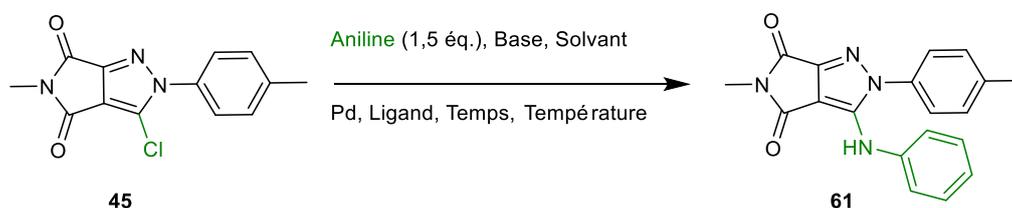


Schéma 45 : Optimisation des conditions de couplage de Buchwald-Hartwig

Nous avons dans un premier temps optimisé les conditions à partir du composé **45** et de l'aniline. Le premier essai a été conduit avec un système catalytique Pd(OAc)₂/Xantphos, du Cs₂CO₃ comme base, dans le 1,4-dioxane sous irradiation micro-ondes à 130 °C pendant 30 min. Cet essai initial, même s'il reprend des conditions classiquement évoquées dans la littérature, n'a permis d'isoler le produit souhaité qu'avec un faible rendement de 8%. (**Tableau 5**, entrée 1). Le changement de source de palladium pour le tris(dibenzylidèneacétone) dipalladium (Pd₂dba₃) et l'introduction de Xantphos comme ligand, permettent d'obtenir une conversion totale et d'accéder au produit souhaité **61** avec un bon rendement de 56% (entrée 2). Il est à noter qu'en augmentant le temps de réaction à 1 heure, le rendement chute à 50% (Tableau 5, entrée 3).

La suite de l'optimisation a donc consisté à atténuer le phénomène de dégradation qui accompagne le couplage. Ainsi, la diminution de la température réactionnelle à 100°C permet d'accéder au produit **61** avec un bon rendement de 83% (Tableau 5, entrée 4). En outre, une étude de solvant a été effectuée. En remplaçant le 1,4-dioxane par du toluène, nous avons remarqué une absence de réactivité (Tableau 5, entrée 5). Une fois encore, le 1,4-dioxane apparaît comme étant le solvant de choix pour cette réaction. Nous avons ensuite étudié l'influence de la nature de la base sur le couplage. L'utilisation de carbonate de potassium au lieu de celui de césium a conduit à un rendement similaire (Tableau 5, entrées 4 et 6), indiquant une capacité à moduler ce paramètre si nécessaire.

Enfin, le dernier essai a consisté à vérifier s'il s'agissait d'un couplage de Buchwald-Hartwig ou bien d'une substitution nucléophile aromatique. L'absence de palladium dans le

milieu a totalement inhibé la réactivité, montrant que la réaction développée est bien une réaction de couplage pallado-catalysée (Tableau 5, entrée 7).

Tableau 5 : *Optimisation des conditions de couplage Buchwald-Hartwig*

| Entrée | Catalyseur (10 mol %) | Ligand (20 mol %) | Base (3,0 éq.) | T (°C) MO | Solvant | Tps (h) | Rdt (%) ^a |
|--------|----------------------------------|-------------------|---------------------------------|-----------|---------|---------|----------------------|
| 1 | Pd(OAc) ₂ | Xantphos | Cs ₂ CO ₃ | 130 | Dioxane | 0,5 | 8 |
| 2 | Pd ₂ dba ₃ | Xantphos | Cs ₂ CO ₃ | 130 | Dioxane | 0,5 | 56 |
| 3 | Pd ₂ dba ₃ | Xantphos | Cs ₂ CO ₃ | 130 | Dioxane | 1 | 50 |
| 4 | Pd ₂ dba ₃ | Xantphos | Cs ₂ CO ₃ | 100 | Dioxane | 1 | 83 |
| 5 | Pd ₂ dba ₃ | Xantphos | Cs ₂ CO ₃ | 100 | Toluène | 1 | ND |
| 6 | Pd ₂ dba ₃ | Xantphos | K ₂ CO ₃ | 100 | Dioxane | 1 | 76 |
| 7 | - | Xantphos | K ₂ CO ₃ | 100 | Dioxane | 1 | ND |

^a Rendement isolé après une purification. ND : non détecté.

Les conditions qui ont finalement été retenues pour le couplage de Buchwald-Hartwig, s'effectuent sous activation micro-onde à 100 °C pendant 1h dans le 1,4-dioxane et en présence d'une combinaison Pd₂dba₃ / Xantphos et carbonate de césium comme base.

5.3 Exemplification

Après avoir établi les conditions optimales, l'extension de la méthode a ensuite été examinée. Le protocole s'est avéré être largement applicable aux composés **45**, **46** et **47** et aux différentes amines aromatiques et aliphatiques, ce qui devrait nous permettre de générer une bibliothèque de pyrrolo[3,4-c]pyrazoles substitués en position C-3 (**Schéma 46**) par divers résidus azotés.

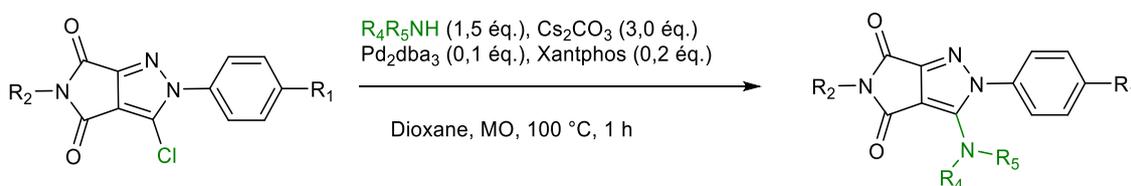
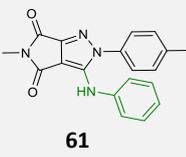
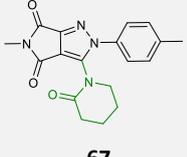
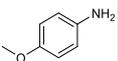
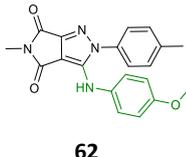
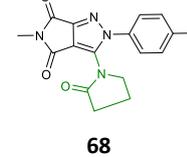
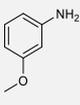
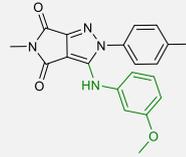
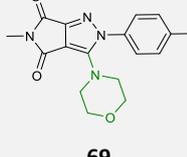
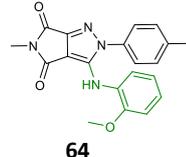
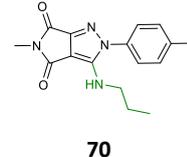
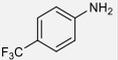
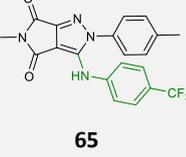
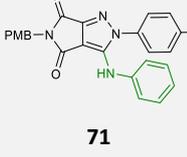
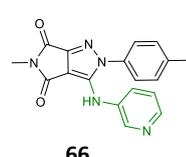
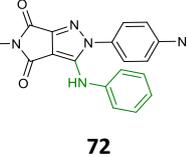


Schéma 46 : *Exemplification de couplage de Buchwald-Hartwig*

Tableau 6 : Exemplification de couplage de Buchwald-Hartwig en position C-3.

| Entrée | N° (P.d.) | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit | Rdt ^a | Entrée | N° (P.d.) | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit | Rdt ^a |
|--------|-----------|---|--|------------------|--------|-----------|---|--|------------------|
| 1 | 45 |  |  61 | 83% | 7 | 45 |  |  67 | - |
| 2 | 45 |  |  62 | 88% | 8 | 45 |  |  68 | - |
| 3 | 45 |  |  63 | 84% | 9 | 45 |  |  69 | - |
| 4 | 45 |  |  64 | 65% | 10 | 45 |  |  70 | - |
| 5 | 45 |  |  65 | 41% | 11 | 46 |  |  71 | 68% |
| 6 | 45 |  |  66 | - | 12 | 47 |  |  72 | 51% |

^a Rendement isolé après une purification, N° (P.d.): N° (Produit de départ).

D'après les résultats figurant dans le **Tableau 6**, la réaction avec l'aniline a conduit au produit couplé **61** avec un bon rendement de 83 % (entrée 1). Grâce aux composés **62** et **63** issus du couplage avec la *p*-anisidine et *m*-anisidine avec des rendements respectifs de 88 et 84% (entrées 2 et 3), nous avons montré que la réaction était, d'une part compatible avec les anilines porteuses de groupes électro-donneurs. Une légère mais significative baisse

d'efficacité est observée avec des groupements électroattracteurs tel que CF₃, l'aniline correspondante a été introduite avec un rendement moyen de 41% (Tableau 6, entrée 5).

L'utilisation de l'anisidine avec un groupement OCH₃ en position *ortho* s'est révélée efficace en fournissant le produit souhaité **64** avec un rendement de 65% (Tableau 6, entrée 4). Ce résultat montre que l'encombrement stérique engendré par le groupement méthoxy en position ortho de l'amine n'a pas eu de conséquence significative sur le rendement de la réaction. Par contre, l'introduction des amines hétéroaryliques, telle que la 3-aminopyridine s'est avérée être un échec. Du produit de départ et de la dégradation sont retrouvés en fin de réaction (Tableau 6, entrée 6).

Notre étude s'est finalement centrée sur l'emploi de lactames (Tableau 6, entrées 7-8) et sur des amines aliphatiques (Tableau 6, entrées 9-10). Dans les conditions de couplage palladié, aucun des produits finaux attendus n'a été détecté. Un mélange contenant du produit de départ et du produit déchloré issu de β-H élimination ont été observés en fin de réaction.

Enfin, le groupement aniline a pu être introduit avec succès en position C-3 du noyau pyrrolo[3,4-c]pyrazole au départ des composés **46** et **47**, conduisant ainsi aux dérivés souhaités **71** et **72** avec des rendements respectifs de 68 et 51 % (Tableau 6, entrées 11-12).

6. Conclusion.

Au cours de ce chapitre, nous avons mis en place une voie d'accès en six étapes à des -chloro-pyrrolo[3,4-c]pyrazoles synthétisés au départ de l'actylène-dicarboxylate d'éthyle et des chlorures de phénylhydrazines commerciales. En particulier, notre étude s'est initialement portée sur l'introduction de noyaux (hét)arylés. Nous sommes parvenus à trouver des conditions de couplage de Suzuki-Miyaura, qui se sont avérées être un outil très efficace pour accéder à ces composés C-3 arylés. Une librairie représentative d'une douzaine de molécules a été générée.

Enfin, nous nous sommes intéressés à la réactivité de cette position C-3 vis-à-vis de couplages de Buchwald-Hartwig, méthode qui nous permet d'introduire facilement des anilines en C-3. Si les réactions avec des anilines riches en électrons se sont déroulées avec des rendements satisfaisants, une baisse de réactivité est cependant observée en utilisant

les anilines appauvries en électrons tandis que la réaction est totalement inhibée lors de l'emploi de lactames ou d'amines aliphatiques. Cette étude a néanmoins fourni également une petite bibliothèque contenant une dizaine de molécules.

Nous sommes donc capables à ce stade non seulement de générer l'hétérocycle souhaité mais aussi d'introduire jusqu'à 3 points de diversité. Ces travaux pourraient trouver une application dans le design de molécules bioactives.

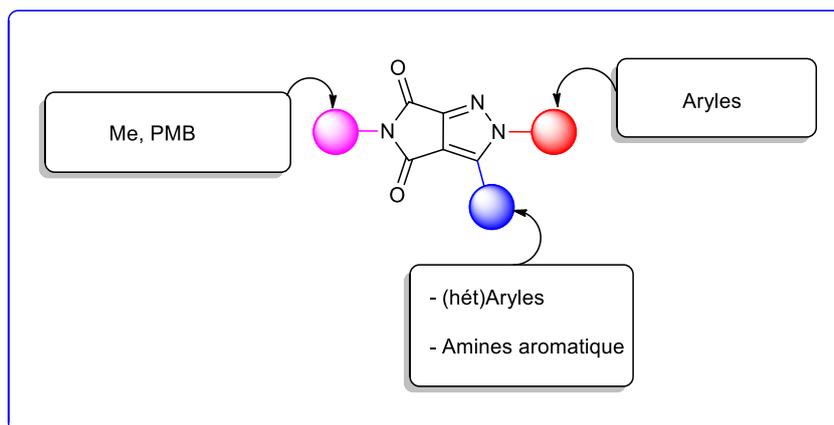
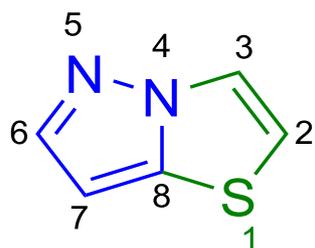


Figure 26 : Diversité de pyrrolo[3,4-c]pyrazoles

Chapitre III : Synthèse et Réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

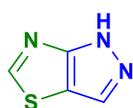


Introduction

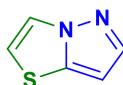
Les pyrazolothiazoles sont des hétérocycles bicycliques à cinq chaînons, qui se composent d'un noyau pyrazole (en bleu) accolé à un thiazole (en vert). Il a été rapporté que les pyrazolothiazoles sont des squelettes très intéressants en raison de leur présence dans des composés à activités biologiques et pharmaceutiques.^{81,82,83} Dans la littérature, sont décrits trois squelettes pyrazolothiazoliques :

- Pyrazolo[3,4-*d*]thiazole I.
- Pyrazolo[5,1-*b*] thiazole II.
- Pyrazolo[4,3-*d*]thiazole III.

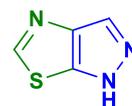
Tous ne diffèrent entre eux que par le nombre et le placement des atomes d'azote au sein des bicycles (**Figure 27**).



Pyrazolo[4,3-*d*]thiazolique I



Pyrazolo[5,1-*b*]thiazolique II



Pyrazolo[4,3-*d*]thiazolique III

Figure 27 : Structures des pyrazolothiazoles

Dans ce chapitre, nous avons orienté notre étude sur l'hétérocycle pyrazolo[5,1-*b*]thiazole II, et ce, pour deux raisons principales, la première est liée au petit nombre de travaux publiés sur cette famille dans la littérature, la deuxième réside dans la continuité de nos travaux réalisés sur les bicycles 5-5 contenant un motif pyrazole et présenté au cours du chapitre précédent.

Ce chapitre est construit autour de trois parties :

- *Partie I* : Rappel bibliographique sur les pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles.
- *Partie II* : Synthèse et fonctionnalisation de pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles disubstitués.

⁸¹ Pulici, M.; Marchionni, C.; Piutti, C.; Gasparri, F. WO 2010070060 (2010); *Chem. Abstr.* **2010**, 153, 877-882 .

⁸² Molina, P.; Arques, A.; Velasco, M.D.; Villalgordo, J.M. *Synthesis*. **1988**,9, 729-733.

⁸³ Molina, P.; Arques, A.; Velasco, M.; Villalgordo, J. M. *Heterocycles*, **1987**, 26, 1323-1332.

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

- *Partie III* : Synthèse et fonctionnalisation de pyrazolo[5,1-*b*]thiazole trisubstitués

Enfin une conclusion résumera les principaux résultats obtenus et quelques perspectives seront proposées pour faire la suite à ce travail.

Partie I : Rappel bibliographique sur les pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles

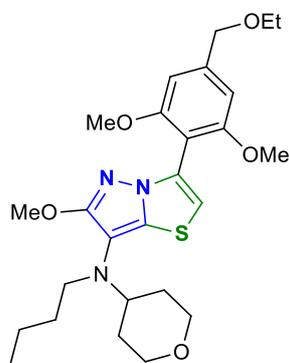
Dans cette partie, nous nous sommes intéressés, en premier lieu à décrire brièvement les activités biologiques et pharmaceutiques des pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles. Ensuite, nous rapporterons les principales voies d'accès à ces composés et les stratégies de fonctionnalisation existant dans la littérature. Il a été choisi de présenter la recherche bibliographique d'une manière chronologique.

1. Intérêt et synthèse des pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles

1.1. Intérêts biologiques et pharmaceutiques

1.1.1. Antagoniste de CRF1 (Corticotropin-Releasing Factor)

En 2012 l'équipe de Takahashi,⁸⁴ a rapporté l'utilisation des noyaux pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles polyfonctionnalisés en tant qu'antagoniste de CRF1. Ce neuropeptide de 41 acides aminés produit par l'hypothalamus est impliqué dans des maladies comme la dépression, l'anxiété, les troubles obsessionnels et compulsifs et la dépendance à l'alcool ou aux drogues. Le dérivé de type pyrazolo[5,1-*b*]thiazole représenté dans la **Figure 28** a montré une forte affinité pour le récepteur CRF1 humain (**L73** : IC₅₀ = 7,1 nM).



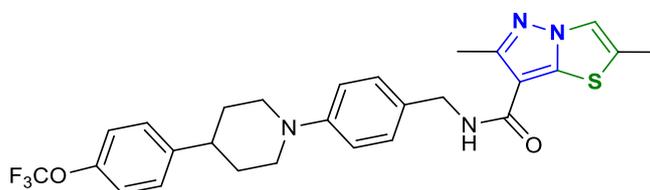
L73: IC₅₀ = 7,1nM

Figure 28: Pyrazolo[5,1-*b*]thiazole utilisé en tant qu'antagoniste de CRF1

⁸⁴ Takahashi et al. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8450–8463.

1.1.2. Inhibiteur potentiel de la *Mycobacterium tuberculosis*

Les pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles ont présenté une activité antituberculeuse prometteuse à des degrés divers et ont fait l'objet d'une étude par l'équipe Xiaoyun Lu en 2016.⁸⁵ En particulier, le dérivé **L74** (**Figure 29**), présente une forte fonction de suppression vis-à-vis de la souche H37Ra avec une valeur de CMI (concentration minimale inhibitrice) de 0,03 µg/mL. Ce composé possède également un bon profil pharmacocinétique avec une biodisponibilité orale (F) de 41,7% et une demi-vie de 13,4 h. En outre, ce composé a réduit de manière significative la charge bactérienne dans un modèle de souris auto luminescentes infectées par H37Ra, ce qui en fait une nouvelle piste pour la découverte d'un nouveau médicament antituberculeux.



L74

Figure 29: *Pyrazolo[5,1-*b*]thiazole présente une activité antituberculeuse.*

1.2. Principales voies de synthèse aux pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles

Un aperçu exhaustif combinant les données des deux bases SciFinder et Reaxys a mis en évidence deux grandes voies d'accès aux pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles (**Schéma 47**) :

- Voie A) : à partir du noyau pyrazole.
- Voie B) : à partir du noyau thiazole.

⁸⁵ Xiaoyun Lu et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 5916-19.

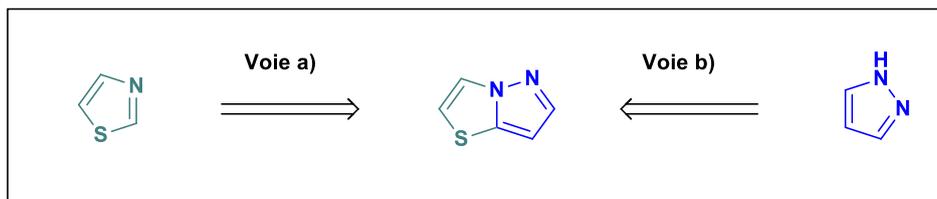


Schéma 47 : Principales voies d'accès aux pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles

Ces deux stratégies seront passées en revue dans les prochains paragraphes.

1.2.1 Synthèse à partir du noyau pyrazole

En 1982, Peseke et coll.⁸⁶ présentent la synthèse de pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles substitués au départ d'un dérivé pyrazole **L75**, selon trois voies de synthèse différentes (**Schéma 48**) :

- **Voie 1** : Le composé **L76** a été synthétisé à partir du dérivé **L75** et de 2-bromo-1,1-diéthoxy-éthane. La réaction se déroule en présence d'une solution d'hydroxyde de sodium et l'éthanol comme solvant. Par la suite la réaction est chauffée pendant 30 minutes au reflux de l'anhydride acétique.
- **Voie 2** : Le produit **L77**, est obtenu *via* la condensation du pyrazole **L75** avec la 2-bromo-1-phényl-éthanone dans l'éthanol. L'étape suivante consiste à chauffer le milieu réactionnel pendant 30 minutes au reflux de l'anhydride acétique.
- **Voie 3** : La troisième voie de synthèse de K. Peseke, donne l'accès à l'hétérocycle **L78**, à partir d'une condensation cyclisante entre le composé **L75** et du chlorure d'oxalyle. Cette réaction est réalisée dans le benzène en présence de triéthylamine comme base, pendant 1h à température ambiante.

⁸⁶ Peseke, K.; Vogel, C.; Bohn, I. *DD 157705*, 1982.

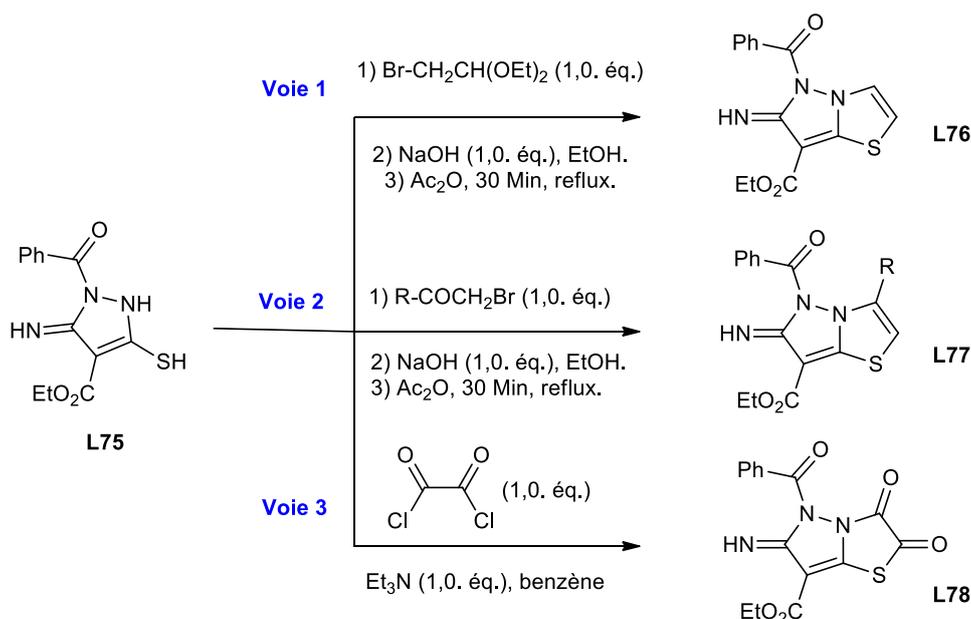


Schéma 48 : Différents voies d'accès aux pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles selon Peseke.

En 2000, Wang et coll.⁸⁷ reportaient une nouvelle voie d'accès aux bicycles pyrazolo[5,1-*b*] thiazoles, en mettant en œuvre comme structure clé, la pyrazolone **L79**. Ce composé a été obtenu par une condensation entre le malonate de diéthyle et l'hydrazine monohydrate dans l'éthanol. Ensuite, le composé **L80** a été préparé en chauffant **L79** et du bromoacétate d'éthyle au reflux de l'éthanol pendant 5 heures. L'étape suivante consiste en une double réaction de formylation et de chloration du pyrazole **L80** dans des conditions de type Vilsmeier- Haack.⁵⁸ La formylation a donc été effectuée en présence de DMF et de trichlorure de phosphoryle à 106 °C pendant 6 heures, suivie d'une halogénéation *in situ* de la position portant l'hydroxyle à l'aide d'un excès du POCl₃. Cette réaction a permis l'obtention du composé **L81** avec un rendement de 60%. La condensation du disulfure de carbone sur le composé **L81** a permis l'accès au produit souhaité **L82**, avec un rendement de 73% (**Schéma 49**).

⁸⁷ Zhongwen Wang, Jun Ren, et Zhengming Li, *Synth Commun*, **2000**, *30*, 4763-69.

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

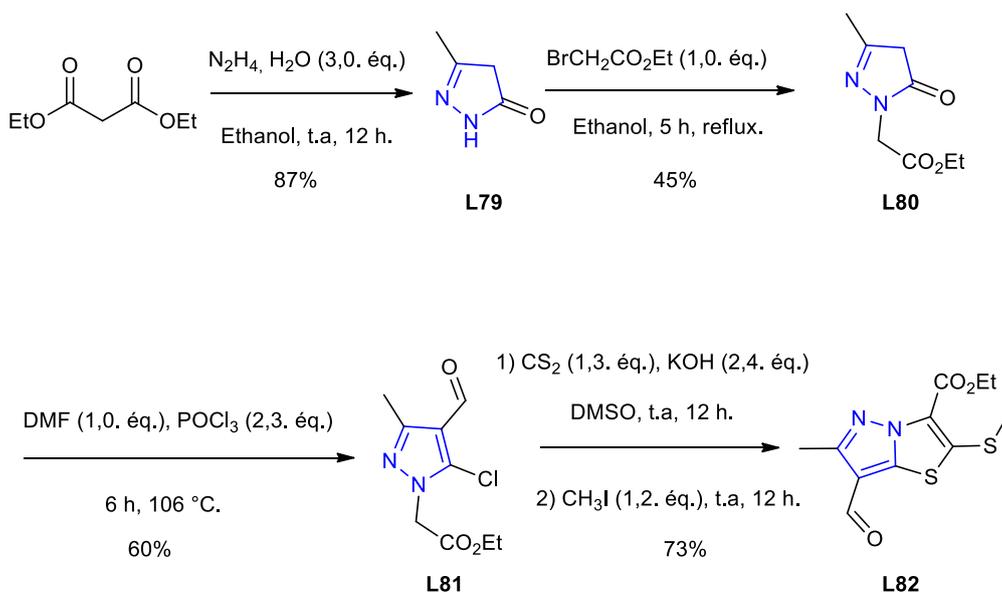


Schéma 49: Voie d'accès au composé **L82**

En 2012, l'équipe de Takahashi,^{84,88} décrit l'accès aux pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles. Le bicyclic 5-5 a été préparé selon deux stratégies de synthèse différentes. La première par condensation du malonate de diéthyle sur le disulfure de carbone suivie d'une alkylation des groupements sulfures avec du bromoacétaldéhyde diéthylacétal en présence de carbonate de césium et d'iodure de sodium catalytique dans le DMF. Le composé **L83** a été isolé puis engagé dans une réaction de cyclisation avec de l'hydrazine hydratée pour générer le pyrazole **L84**. Ce dernier subit ensuite une réaction intramoléculaire pour accéder au produit désiré **L85** avec un rendement global de 32% (**Schéma 50**) sur les 3 étapes.

⁸⁸ Takahashi et al., *WO 2011043381*, 2011.

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

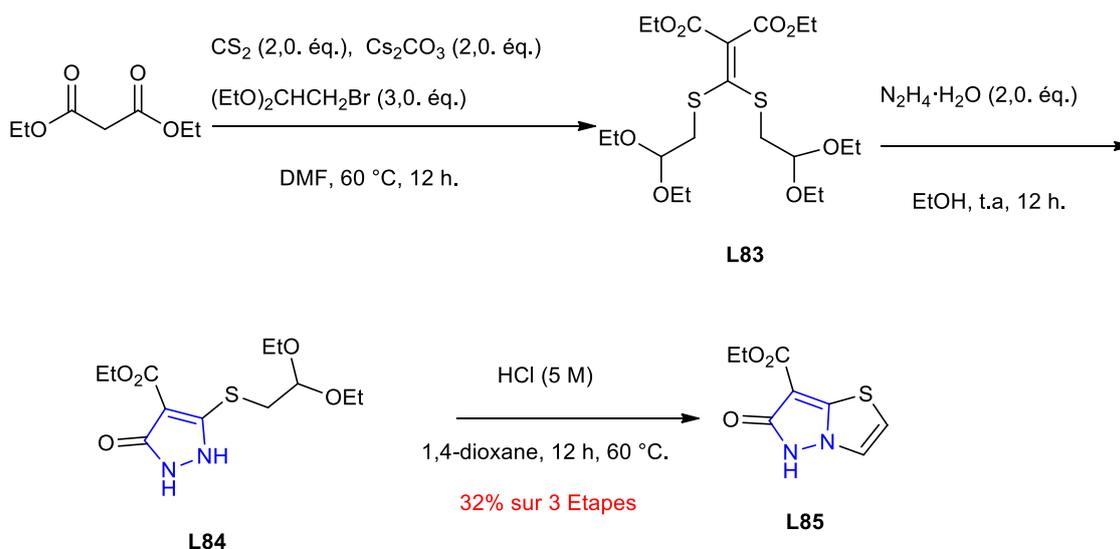


Schéma 50: Voie d'accès au composé **L85**

La deuxième stratégie de synthèse de cette équipe a consisté en la synthèse du précurseur **L89** qui est assez longue puisqu'elle nécessite, au préalable, la genèse d'un dérivé pyrazolique dibromé **L86**.⁸⁹ Une protection de ce dernier avec le bromométhoxyméthane en présence de THF pendant 1h a permis d'accéder à l'intermédiaire **L87**, qui subit une substitution nucléophile avec le sulfure de sodium régiosélective. L'intermédiaire est piégé par addition de 2-bromo-1-[2,6-diméthoxy-4-(méthoxyméthyl)phényl]éthanone pour donner accès au composé **L88** avec un rendement de 78%. La cyclisation du dérivé **L88**, en présence d'acide chlorhydrique concentré au reflux de l'isopropanol pendant 20 heures, permet de générer le produit désiré **L89** avec un rendement de 94% (Schéma 51).

⁸⁹ P. Toto, J. Chenault, A. El Hakmaoui, M. Akssira, et G. Guillaumet, *Synth Commun.* **2008**, *38*, 674-83.

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

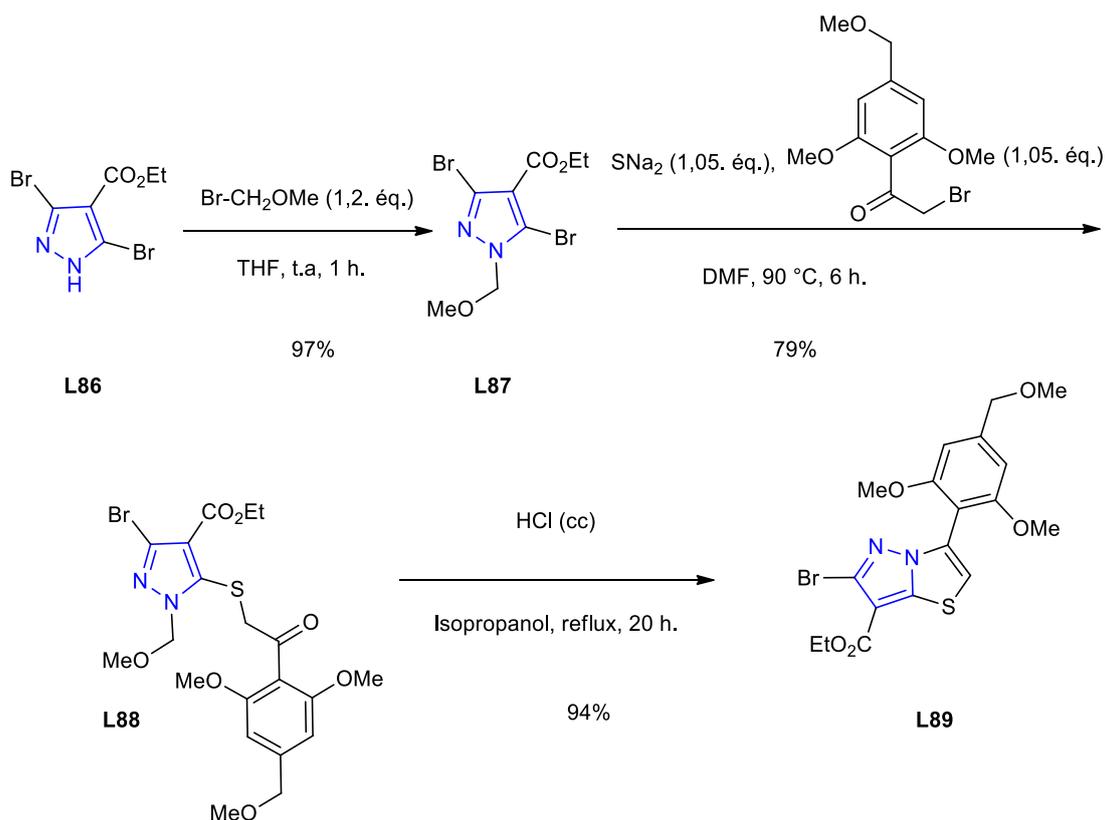


Schéma 51: Voie d'accès au composé **L89**

1.2.2 Synthèse à partir du noyau thiazole

Les dérivés du thiazole peuvent également être considérés comme précurseurs des pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles. Le premier exemple de construction d'un pyrazolo[5,1-*b*]thiazole par cette stratégie a été rapporté en 1987 par l'équipe de P. Molina.⁹⁰ La cyclisation en milieu basique de la 3-amino-thiazole-2-thione **L90** avec la bromoacétophénone, suivi par un traitement avec la triéthylamine, a permis d'obtenir le produit bicyclique souhaité **L91** avec un rendement satisfaisant de 77 % (**Schéma 52**).

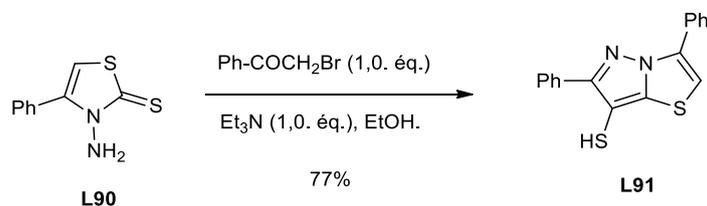


Schéma 52: Synthèse du composé **L91**

⁹⁰ Molina, P.; Arques, A.; Velasco, M.; Villalgorido, J. M. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1313-1322.

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

La même équipe a rapporté une seconde approche de synthèse des pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles, qui est basée sur la réaction de 3-amino-2(méthylthio)-4-phénylthiazolium **L93** avec divers acétonitriles de type **L92**, porteurs de groupements électroattracteurs, pour donner des 7-amino-3-phénylpyrazolo[5,1-*b*]thiazoles **L94** substitués en position C-6 (Schéma 53).

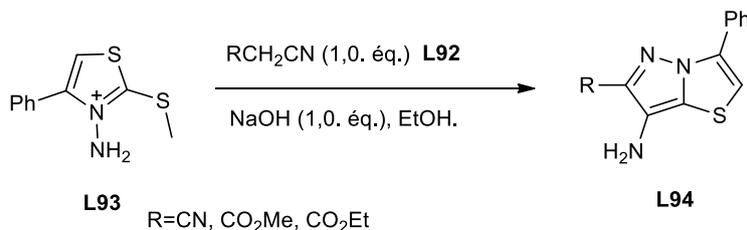


Schéma 53 : Synthèse du composé **L94**

En 1994, H. Wolfgang et coll.⁹¹ décrivent l'accès à des pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles **L97** via une réaction de condensation dans le toluène entre des dérivés thiazoliques **L95** et le 2-bromo-3,3-diéthoxy-propanoate d'éthyle **L96** (Schéma 54).

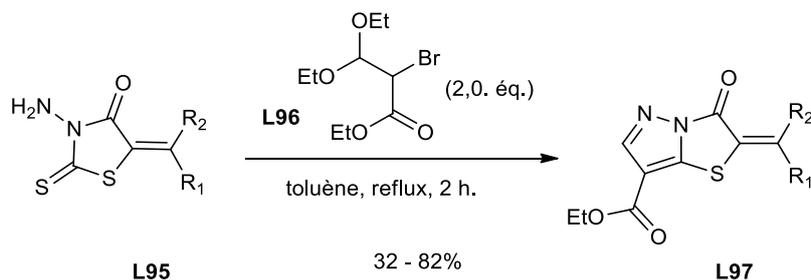


Schéma 54 : Formation du composé **L97**

Récemment, Takahashi et coll.⁹² ont établi une méthode pour la préparation des pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles à partir d'un thiazole. Cette séquence se déroule selon une procédure «one-pot» de *N*-amination/cyclisation. Après une *N*-amination au départ du thiazole **L98** avec la *O*-(mésitylsulfonyl)hydroxylamine,⁹³ le sel formé subit une cyclisation avec de l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium. Le produit **L99** a été isolé avec un rendement de 51% en deux étapes (Schéma 55).

⁹¹ Wolfgang Hanefeld et Martin Schlitzer, *J. Heterocycl.Chem.* **1994**, *31*, 1719-20.

⁹² Takahashi et al., *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8450-8463

⁹³ Y. Nishigaya, K. Umei, E. Yamamoto, Y. Kohno, S. Seto, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5963-66.

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

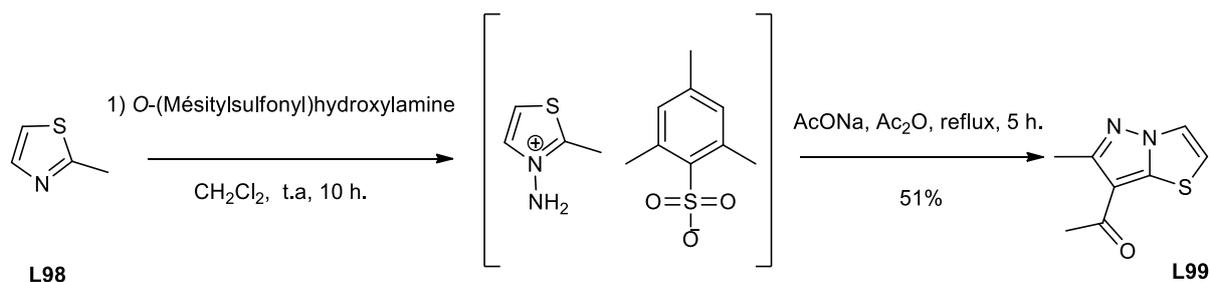


Schéma 55 : Formation du composé L99

Ces publications ont comme point commun de générer le bicyclic [5-5] avec les substituants déjà positionnés. Aucune stratégie n'a été communiquée sur la synthèse d'une plateforme modulable et fonctionnalisable à souhait, objectif ambitieux présenté au cours de ce chapitre.

Partie II: Synthèse et fonctionnalisation de pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles disubstitués.

1. Introduction et objectifs

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse des pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles 6,7-disubstitués et leur fonctionnalisation *via* des réactions pallado-catalysées de type Suzuki-Miyaura ou de type C-H arylation (**Schéma 56**).

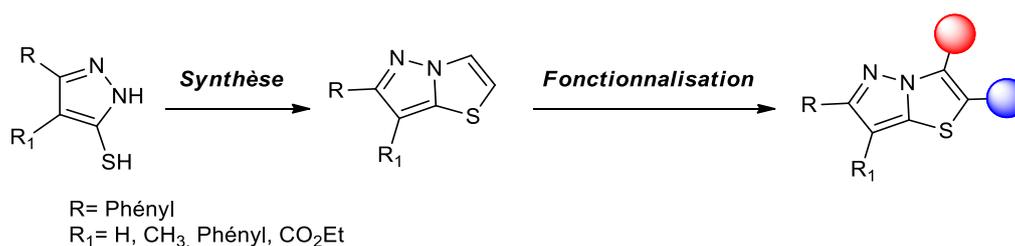


Schéma 56: Synthèse et fonctionnalisation des pyrazolo [5,1-*b*]thiazoles 6, 7-disubstitués

La méthodologie de synthèse proposée pour préparer des pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles-6,7-disubstitués à partir de cétones commerciales s'articule autour du schéma rétrosynthétique suivant:

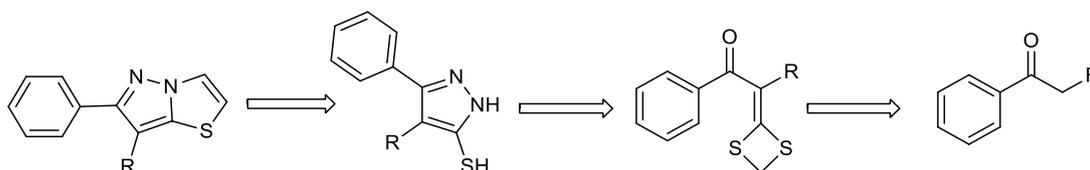


Schéma 57: Méthodologie envisagée pour préparer des pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles 6,7-disubstitués

2. Synthèse de pyrazolo[5,1-*b*]thiazole 6, 7-disubstitués

En se basant sur l'hypothèse rétrosynthétique précédente, la synthèse de pyrazolo [5,1-*b*]thiazoles 6, 7-disubstitués passe dans un premier temps par la conception des dérivés pyrazoliques **77** à **80**. Pour ce faire, des cétones commerciales sont successivement mises en réaction en présence du disulfure de carbone et de dibromométhane en milieu potassique, conduisant aux intermédiaires **73** à **76** avec des rendements s'échelonnant entre 57 et 67%. Ces composés ont ensuite été soumis à un traitement à l'hydrazine (1M)

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

dans du THF afin d'obtenir, selon nos souhaits les pyrazoles **77** à **80** porteurs d'un groupement thiol en position C-5. Malheureusement, seul le produit **79** a été isolé avec un rendement de 55%. Ces conditions n'ont pas permis d'accéder aux autres composés, car de fortes dégradations sont observées (**Schéma 58**).

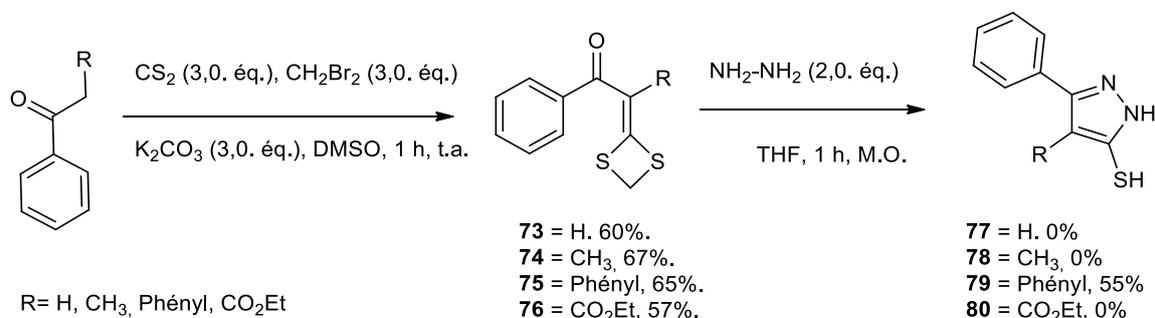


Schéma 58: Voie d'accès aux composé **77- 80**

L'étape suivante consiste à former le pyrazolo[5,1-*b*]thiazole 6,7-disubstitué **81**, par la cyclisation entre divers aldéhydes et le composé **79**. L'utilisation en premier lieu du chloroacétaldéhyde, au reflux du THF, suivie par un traitement à l'acide trifluoroacétique, permet d'isoler le produit souhaité **81** avec un rendement de 36%. Nous avons optimisé cette réaction afin d'augmenter le rendement et diminuer le temps de réaction. Pour ce faire, nous avons utilisé le bromoacétaldéhyde diéthylacétal en lieu et place du chloroacétaldéhyde, en présence d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Ces nouvelles conditions ont permis d'obtenir le produit bicyclique **81** avec un rendement amélioré de 60% (**Schéma 59**).

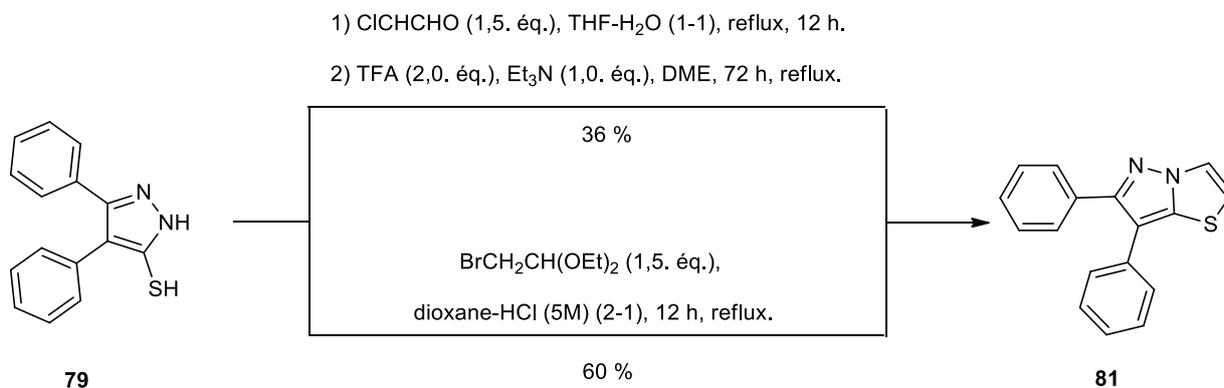


Schéma 59: Formation du composé **81**

3. Réactivité de 6,7-diphenyl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

3.1 *Via* un couplage de C-H arylation

Parmi les réactions qui ont été largement étudiées ces dernières années,⁹⁴ la réaction de C-H arylation directe a connu une croissance exceptionnelle et est devenue la plus importante en synthèse organique. Elle permet, en effet, la formation de la liaison Csp²-Csp² à partir de la liaison C-H en une seule étape contrairement aux méthodes classiques de couplages qui nécessitent une étape de préfonctionnalisation. De plus, il existe un large panel de dérivés halogénés disponibles, ce qui peut générer une grande chimiothèque de produits (**Schéma 60**).

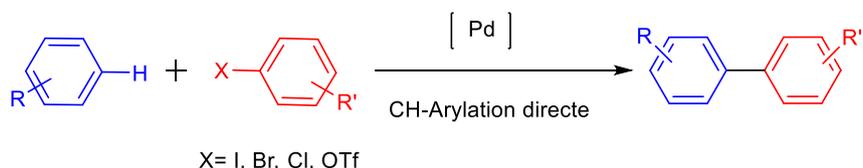


Schéma 60: *Couplage de C-H arylation*

Cependant, cette approche pose parfois un problème de contrôle de régiosélectivité provenant essentiellement de la présence de plusieurs liaisons C-H potentiellement fonctionnalisables.

La régiosélectivité de la réaction d'arylation directe dépend de plusieurs facteurs, tels que le type d'hétérocycle mis en jeu, la nature du catalyseur utilisé, le solvant, l'additif (par exemple les sels de cuivre Cu (I)), la base et les ligands employés. Dans bien des cas, les solvants polaires (DMF, DMA, CH₃CN et DMSO) se sont révélés être des solvants de choix.

Le processus de C-H arylation peut se décomposer en trois étapes principales. La première étape correspond à l'addition oxydante du Pd⁰ sur le dérivé halogéné. Elle est suivie d'une étape d'activation de l'(hétéro)aromatique impliquant une perte de HX. Le cycle catalytique se termine par une étape d'élimination réductrice libérant le produit souhaité et régénérant le catalyseur (Pd⁰) (**Figure 30**).

⁹⁴ S. Grosse, « *Thèse de doctorat* »; Université d'Orléans (France), 2014.

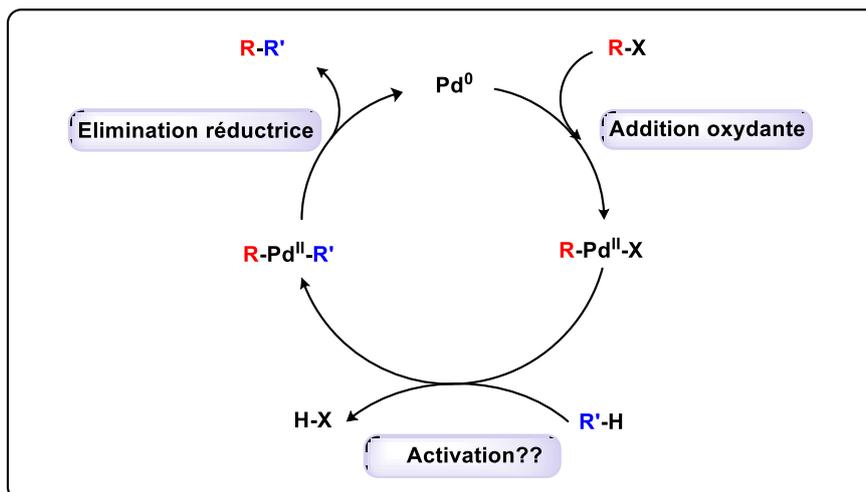


Figure 30: Mécanisme de l'arylation directe pallado-catalysée

Le mode d'activation mis en jeu dans ce processus dépend à la fois de facteurs intrinsèques (effets électroniques, acidité des protons,...) et extrinsèques (base, solvant,...). Jusqu'à ce jour, quatre modes d'activation ont été proposés :

3.1.1. La substitution électrophile aromatique $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$

La substitution électrophile ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) est le premier mécanisme à avoir été postulé pour cette transformation.⁹⁵ Initialement proposé par Miyaura, ce mode d'activation est fortement lié au caractère nucléophile du noyau (hét)aromatique. Ainsi, des effets électroniques donneurs favorisent ce processus par contre les effets attracteurs le défavorisent.

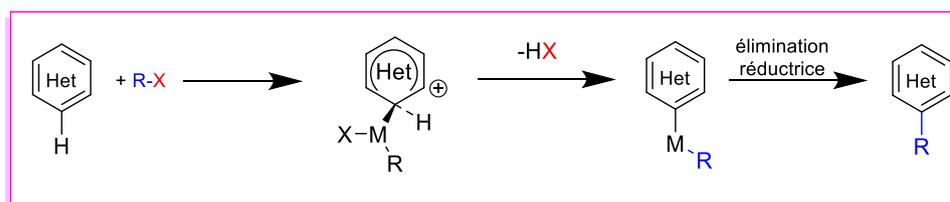


Schéma 61: Activation par substitution électrophile aromatique $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$

3.1.2. La carbométallation de type Heck

⁹⁵ (a) S.Chuprakov, N. Chernyak, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2333-2336. (b) H. A. Chiong, O.Daugulis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449-1451. (c) C. Hoarau, A. Du Fou de Kerdaniel, N. Bracq, P. Grandclaudeon, A.Couture, F. Marsais, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573-8577.

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

Cette voie d'activation a été généralement proposée pour des réactions mettant en jeu des systèmes hétérocycliques π -excédentaires ayant un caractère alcénique, en particulier pour la synthèse de dérivés pyrroliques, furaniques et indoliques,⁹⁶ parmi les principaux critères de succès de cette voie réside dans la possibilité d'inversion de configuration de l'hydrogène et du métal de transition permettant dans un premier temps une étape de carbométallation, suivie par l'étape de β -élimination syn.⁹⁷

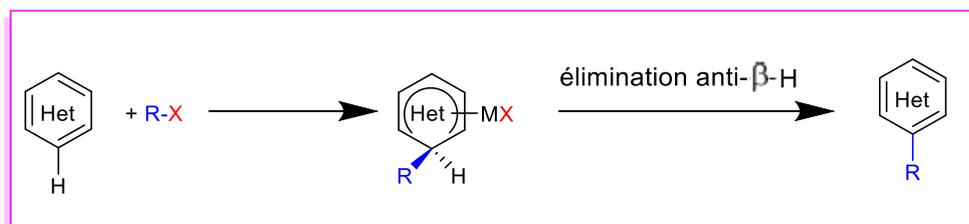


Schéma 62: Carbopalladation de type Heck

3.1.3. La séquence déprotonation-transmétallation

Cette méthode d'activation est principalement liée à l'acidité des protons impliqués, elle est basée soit sur une réaction en cascade de déprotonation-transmétallation avec le complexe métal (**Schéma 63, voie a**), soit sur l'utilisation d'iodure de cuivre (CuI),⁹⁸ qui intervient alors comme un additif aidant à orienter la régiosélectivité sur le site le plus acide en participant, d'une part, à la déprotonation et, d'autre part, en stabilisant le carbanion formé (**Schéma 63, voie b**).

⁹⁶ (a) B. D. Dangel, K. Godula, S. W. Youn, B. Sezen, D Sames. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11856-57; (b) Hughes, C. C.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569-72; (c) Bowie, A. L.; Hughes, C. C.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5207-09.

⁹⁷ J. Lu, X. Tan, C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7768-69.

⁹⁸ (a) F. Bellina, S. Cauteruccio, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 693-703; (b) Bellina, F.; Cauteruccio, S. Rossi, *R. Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 774-90; (c) F. Bellina, C. Calandri, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1970-72 ; (d) Y. Kondo, T. Komine, T. Sakamoto, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3111-13; (e) A. Mori, A. Sekiguchi, K. Masui, T. Shimada, M. Horie, K. Osakada, M. Kawamoto, T. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1700-01.

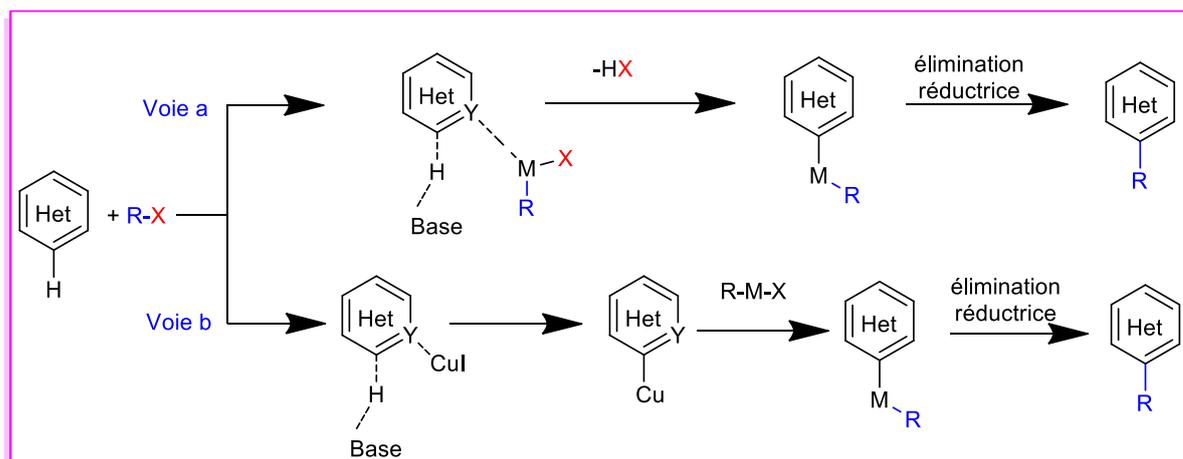


Schéma 63 : Activation par la séquence déprotonation-transmétallation

3.1.4. La séquence métallation-déprotonation concertée (CMD)

Cette voie mécanistique la plus récente, mise en évidence notamment par les équipes de Fagnou⁹⁹ et d'Echavarren.¹⁰⁰ Elle a été identifiée comme un mode d'activation intermédiaire entre la *SeAr* et la séquence de déprotonation-transmétallation. Par la suite le groupe de Fagnou¹⁰¹ a mis en évidence le rôle important des bases de types carbonates ou pivalates dans ce type de processus (**Schéma 64**).

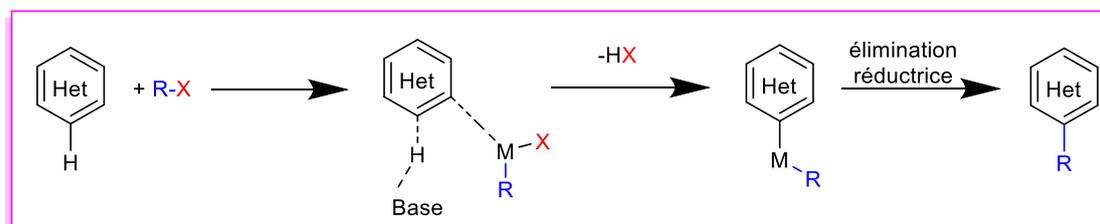


Schéma 64 : Séquence de métallation-déprotonation concertée (CMD)

3.2 Etude de l'incorporation de deutérium dans le composé 81

Afin de connaître quel mode d'activation sera mis en jeu lors des essais d'arylation du composé **81**, nous avons procédé, au préalable, à un essai d'échange hydrogène/deutérium

⁹⁹ (a) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848-49; (b) M. Lafrance, D. Lapointe, K. Fagnou, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6015-20; (c) B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826-34.

¹⁰⁰ (a) D. García-Cuadrado, P. de Mendosa, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-81; (b) S. Pascual, P. de Mendosa, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6021-28.

¹⁰¹ (a) M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754-56; (b) M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496-97.

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

sur le composé **81** (Schéma 65). En présence de KOH (2,0 éq.)¹⁰² dans un mélange D₂O/EtOH, nous avons observé de manière quantitative à un double échange des protons en positions C-2 et C-3. Ce résultat non-attendu nous donne deux précisions cruciales : le mode d'activation de la C-H arylation suivra un mécanisme de type métallation-déprotonation concertée (CMD) mais cette double réactivité en position C-2 et C-3 laisse présager des problèmes de régiosélectivité.

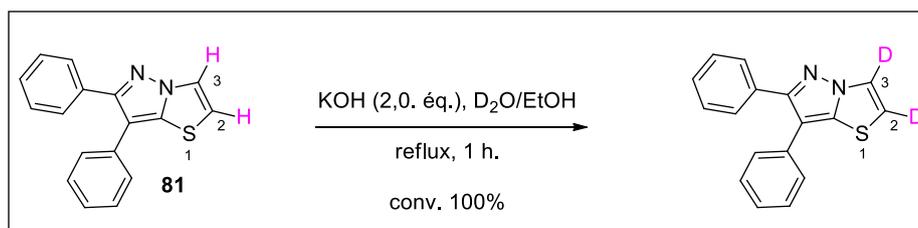


Schéma 65 : Etude de l'incorporation de deutérium dans le composé **81**

3.3 Tentatives de C-H arylation

L'arylation directe sur le pyrazolo[5,1-*b*]thiazole n'a jamais été décrite dans la littérature jusqu'à ce jour. Il est toutefois à noter que les réactions au départ du 6,7-diphényl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole **81** pourraient éventuellement présenter des problèmes de régiosélectivité puisqu'il possède deux sites d'arylation potentielles C-2 et C-3.

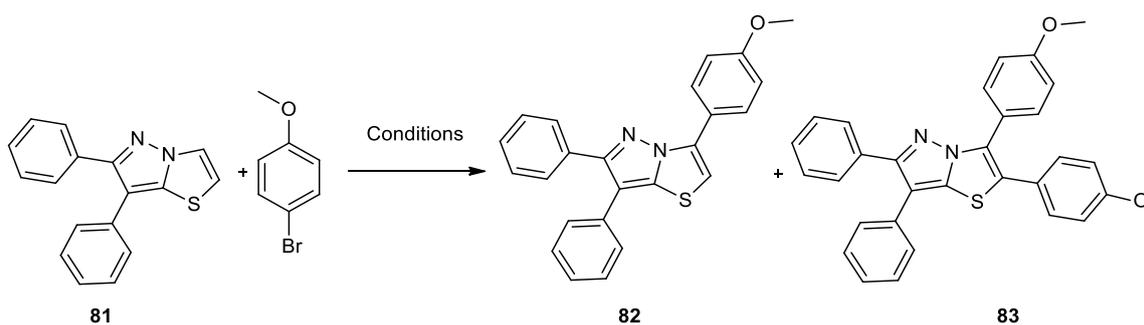
Nous avons initié l'optimisation de la réaction C-H arylation catalysée par le palladium sur la structure **81**. Pour ce faire, plusieurs conditions ont été testées et reposant sur des systèmes catalytiques efficaces et utilisés au sein de notre laboratoire sur de nombreux scaffolds.^{103,104}

¹⁰² (a) S. Chuprakov, N. Chernyak, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2333-2336. (b) H. A. Chiong, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449-1451. (c) C. Hoarau, A. Du Fou de Kerdaniel, N. Bracq, P. Grandclaudeon, A. Couture, F. Marsais, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573-8577.

¹⁰³ Ibtissam BASSAUDE, « *Thèse de doctorat* »; Université d'Orléans (France), **2013**.

¹⁰⁴ Chloé COPIN, « *Thèse de doctorat* »; Université d'Orléans (France), **2013**.

Tableau 7 : Optimisation de la réaction de double C-H arylation sur le composé **81**



| Entrée | Catalyseur (10 mol %) | Ligand | Base (3,0 éq.) | T(°C) | Ar-Br (X éq.) | Solvant | Tps (h) | Rdt (%) ^a 81- 82- 83 |
|--------|------------------------------------|------------------|---------------------------------|------------------|---------------|---------|---------|---------------------------------|
| 1 | Pd(OAc) ₂ | PCy ₃ | Cs ₂ CO ₃ | 130 | 2,0 | Dioxane | 2 | 0- 0- 86 |
| 2 | Pd(OAc) ₂ | PCy ₃ | Cs ₂ CO ₃ | 130 | 1,0 | Dioxane | 2 | 50- 0- 45 |
| 3 | Pd(OAc) ₂ | Xantphos | Cs ₂ CO ₃ | 130 | 1,0 | Dioxane | 2 | 55- 0- 38 |
| 4 | Pd(OAc) ₂ | PCy ₃ | K ₂ CO ₃ | 130 | 1,0 | Dioxane | 24 | 60- 0- 35 |
| 5 | Pd(OAc) ₂ | PCy ₃ | Cs ₂ CO ₃ | 130 ^b | 1,0 | Dioxane | 1 | 52- 0- 44 |
| 6 | Pd(OAc) ₂ | PCy ₃ | Cs ₂ CO ₃ | 130 ^b | 1,0 | Toluène | 1 | 25- 20- 40 |
| 7 | Pd(PPh ₃) ₄ | - | Cs ₂ CO ₃ | 130 ^b | 1,0 | Toluène | 1 | 75-10- 10 |

^a Rendement isolé après une purification, ^b Chauffage par irradiation MO.

Dans un premier temps, en s'appuyant sur les conditions déjà utilisées avec succès, en série thiazolo[3,2-*b*]triazole, nous avons envisagé la réaction du produit **81** avec 2,0 équivalents de 4-bromoanisole, en présence d'acétate de palladium(II) (10 mol%) et de tricyclohexylphosphine (20 mol%) associée à du carbonate de césium au sein du dioxane et ce, en tube scellé pendant 2 heures à 130°C. Après purification, nous n'avons pas observé le produit de C-H arylation souhaité **82**, uniquement le produit tétra-substitué **83** isolé avec un rendement de 86% (Tableau 7, entrée 1).

La diminution de la quantité de 4-bromoanisole de 2,0 à 1,0 équivalent n'amène aucune amélioration sur le problème de la régiosélectivité et le produit **83** est obtenu avec un rendement de 45% tandis que 50% de produit de départ sont toujours présents (Tableau 7, entrée 2). Le changement de ligand tricyclohexylphosphine (PCy₃) pour le Xantphos donne un résultat similaire (Tableau 7, entrée 3). Nous avons ensuite étudié l'influence des bases

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

sur la réactivité. Le changement du carbonate de césium pour du carbonate de potassium donne le même comportement (entrée 4).

L'utilisation du toluène comme solvant à 130°C pendant 1 heure sous irradiation micro-onde a conduit au composé désiré **82** avec un rendement de 20%, mais le problème de régiosélectivité n'est toujours pas résolu (Tableau 7, entrée 6). Néanmoins, le toluène apparaît ici comme étant le solvant de choix pour cette réaction de couplage favorisant le rendement et l'apparition de produit de monocouplage. Le remplacement du système Pd(OAc)₂/Xantphos par du Pd(PPh₃)₄ n'a pas permis d'améliorer le rendement (Tableau 7, entrée 7).

Aucune modification ne semble à ce stade pouvoir gérer la sélectivité de réaction et privilégier une seule position.

3.4 Prédiction de PKa du produit **81**

Afin de comprendre les raisons pour lesquelles la C-H arylation n'est pas régiosélective et pourquoi le produit **83** est majoritaire, nous nous sommes souhaité déterminer les PKa des protons situés en position C-2 et C-3. L'étude a été réalisée par le Dr. S. Bourg au sein de l'équipe de bioinformatique de l'ICOA. Comme nous pouvons le constater, l'acidité des deux protons s'avère très similaire (**Figure 31**). Le PKa de H-2 a été évalué à 29.4 alors que celui de H-3 se situe à 30.2, cette faible différence peut expliquer la présence de la double C-H arylation comme produit majoritaire.

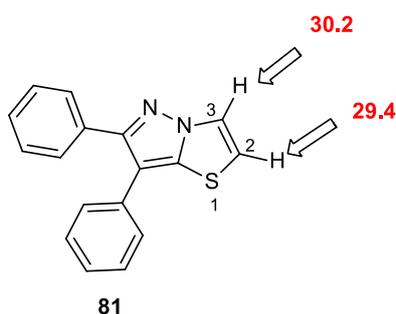


Figure 31 : Prédiction de PKa du produit **81**

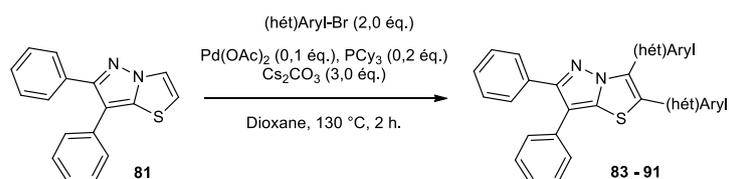
Les conditions optimales utilisées pour la double C-H arylation sont donc : dans un tube scellé 2,0 éq d'acide boronique, 3,0 éq. de Cs₂CO₃ et 0,1 éq. de Pd(OAc)₂, 0,2 éq. de PCy₃ dans le dioxane à 130°C pendant 2 heures.

3.5 Exemplification de la double C-H arylation

Nous avons ensuite appliqué ces conditions optimales pour fonctionnaliser le composé **81** *via* le couplage de double C-H arylation avec différents groupement (hétéro)aryles. Les résultats obtenus sont regroupés dans le **tableau 8**.

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

Tableau 8 : Exmplification de réaction double C-H arylation sur le composé 81



| Entrée | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit | Rdt ^a | Entrée | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit | Rdt ^a |
|--------|----------------------------|---------|------------------|--------|----------------------------|---------|------------------|
| 1 | | | 86% | 6 | | | 86% |
| 2 | | | 76% | 7 | | | 90% |
| 3 | | | 79% | 8 | | | 95% |
| 4 | | | Traces | 9 | | | - |
| 5 | | | 95% | | | | |

^a Rendement isolé après une purification.

Dans les conditions préalablement établies, divers pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles tétra-substitués ont été synthétisés. Quel que soit la nature du substituant présent sur le groupe aryle (Me, OCH₃, CN, ou F), les produits souhaités ont été isolés avec des bons rendements allant de 76 à 95% (Tableau 8, entrées 1, 2, 3, 5 et 6). Néanmoins, l'insertion de 2-bromoanisole, s'est avérée être un échec et aucune réaction n'a été observée. Ce résultat

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

s'explique par la gêne stérique engendrée par les deux groupements OCH₃ sur les positions *ortho* de deux aryles (Tableau 8, entrée 4)

Enfin, l'exemplification s'est finalement portée sur l'introduction d'hétéroaryles. Les réactions avec la 3-bromopyridine et la 5-bromopyrimidine, ont conduit aux produits **89** et **90** avec des bons rendements respectivement de 90 et 95 % (Tableau 8, entrées 7 et 8). En revanche, avec la 4-bromopyridine, aucun produit n'a été détecté (Tableau 8, entrées 9), ce qui fait de cet essai une limite à la méthode.

3.6 Fonctionnalisation par couplage de Suzuki-Miyaura.

Face à l'échec des essais de C-H arylations régiosélectives sur le 6,7-diphényl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole, la mise au point du couplage croisé de Suzuki-Miyaura a été réalisée en parallèle. Celui-ci permet également d'introduire des composés aromatiques *via* un dérivé boré et à partir d'un substrat halogéné.

3.6.1 Synthèse du précurseur halogéné

Pour ce faire, nous avons décidé de moduler la substitution de 6,7-diphényl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole **81** en introduisant un atome de brome régio-sélectivement en position C-2. Dans un premier temps, nous avons souhaité de réaliser une réaction d'halogénéation électrophile en présence de NBS, NCS ou de NIS. Malheureusement, ces conditions n'ont pas conduit aux produits souhaités (**Schéma 66**).

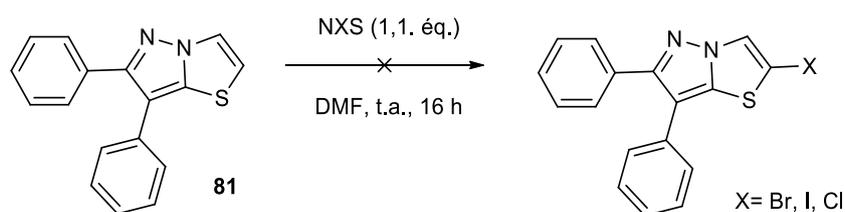
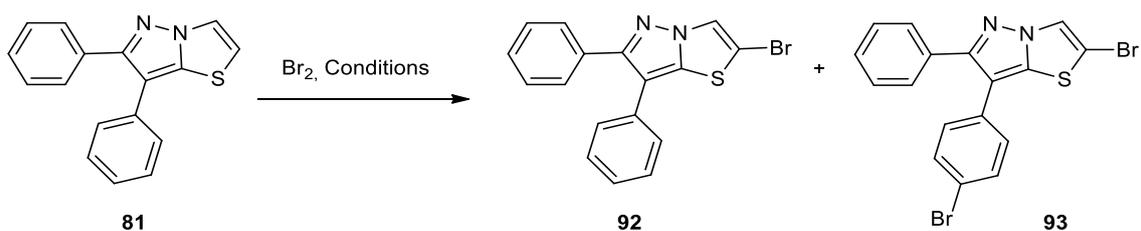


Schéma 66 : Synthèse du précurseur halogéné *via* NXS

Nous avons donc testé une seconde condition de bromation *via* l'emploi de Br₂ au sein de l'acide acétique et en ajoutant de l'acétate de sodium comme base. Nous avons alors constaté que la bromation est bien régiosélective sur le noyau thiazole **92**, mais nous avons observé également l'apparition d'un sous-produit **93**. Il porte en plus un atome de brome qui est introduit en position para du phényle en C-7. Pour réduire ce phénomène non désiré, plusieurs conditions ont été testées afin d'obtenir uniquement le produit monobromé **92**.

Tableau 9 : Halogénération régiosélective de 6,7-diphényl-pyrazolo[5,1-b]thiazole



| Entrée | Br ₂ (X éq.) | Solvant | T (°C) | Tps (h) | C (mol/L) | Rdt% 81- 92- 93 |
|--------|-------------------------|--------------------|--------|---------|-----------|--------------------|
| 1 | 1,2 | AcOH | 80 | 6 | 0,009 | 10- 40- 20 |
| 2 | 1,2 | AcOH | 60 | 4 | 0,009 | 15- 45- traces |
| 3 | 2,0 | AcOH | 60 | 4 | 0,009 | 60- 0- 50 |
| 4 | 2,0 | AcOH | 60 | 4 | 0,036 | 0- 0- 70 |
| 5 | 2,0 | AcOH | 60 | 4 | 0,018 | 0- 35- 30 |
| 6 | 2,0 | THF | 60 | 4 | 0,009 | 80- 10- 5 |
| 7 | 2,0 | CHCl ₃ | 60 | 4 | 0,009 | 48- 20- 30 |
| 8 | 2,0 | CH ₃ CN | 60 | 4 | 0,009 | 50- 20- 30 |
| 9 | 2,0 | Dioxane | 60 | 4 | 0,009 | 50-5- 40 |

^a Rendement isolé après une purification.

En examinant le **Tableau 9**, il apparaît qu'en utilisant 1,2 équivalents de Br₂ dans le dioxane à 80 °C pendant 6 heures un mélange de produits di- et mono- bromés est obtenu, avec une conversion qui n'est pas totale (Tableau 9, entrée 1). Afin de remédier au problème de dibromation, nous avons diminué le temps et la température de 80 à 60°C sans impacter les conditions réactionnelles. Le résultat montre une légère augmentation de rendement en produit souhaité **92** avec la présence de trace du produit **93** (Tableau 9, entrée 2). De surcroît, l'augmentation de la quantité de Br₂ à 2,0 équivalents nous a permis d'augmenter le rendement à 60% en produit monobromé (Tableau 9, entrée 3). En revanche

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

l'augmentation de la concentration de réaction change complètement la sélectivité en faveur du produit dibromé (Tableau 9, entrées 4 et 5). Il est à noter que la régiosélectivité de cette réaction dépend de la concentration en Br₂ dans la solution. Le changement de solvant n'a pas modifié le rapport entre les deux espèces formées et aucune amélioration n'a été observée (Tableau 9, entrées 6, 7, 8 et 9).

Les conditions optimales utilisées pour avoir en main le produit bromé souhaité **92** sont donc : 2,0 équivalents Br₂ avec une concentration de 9 mmol/L dans l'acide acétique à 60°C pendant 4 heures.

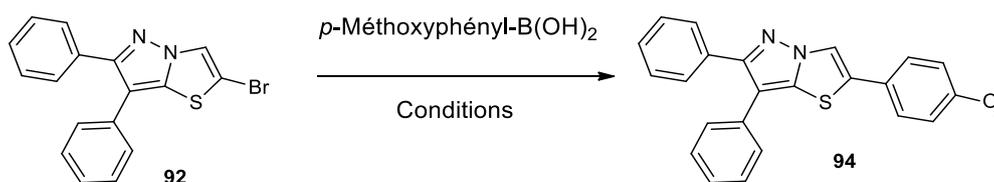
3.6.2 Mise au point des conditions de la réaction de Suzuki-Miyaura

Une fois la synthèse du précurseur bromé **92** mise au point, nous avons dû établir une optimisation de la réaction de Suzuki-Miyaura sur la position C-2 halogénée. Cette recherche des meilleures conditions a été menée à l'aide de l'acide *p*-méthoxyphénylboronique. En utilisant le Pd(PPh₃)₄, et du carbonate de potassium dans le dioxane à 130 °C pendant 1 h sous irradiation micro-ondes, le produit **94** est obtenu avec un rendement de 68 % (Tableau 10, entrée 1).

Suite à ce résultat encourageant et dans le but d'améliorer le rendement de cette méthodologie, nous avons cherché dans un premier temps, à faire varier la nature du solvant. Pour ce faire, plusieurs combinaisons ont été testés (entrées 3, 4 et 5). La meilleure d'entre elles s'avère être un mélange toluène-éthanol-H₂O (2-1-0.2) puisque dans ces conditions, le composé souhaité est isolé, après une heure de réaction, avec un bon rendement de 90% (Tableau 10, entrée 5).

Nous avons entrepris d'étudier l'influence de la base. L'utilisation de carbonate soit de césium, soit de sodium a conduit aux mêmes résultats (Tableau 10, entrées 6 et 7).

Tableau 10 : Optimisation des conditions de couplage de Suzuki-Miyaura



| Entrée | Catalyseur (10 mol %) | Base (2,0 éq.) | T(°C) M.O | Ar-B(OH) ₂ (X éq) | Solvant | Tps (h) | Conv ^b (%) | Rdt(%) ^a |
|--------|------------------------------------|---------------------------------|-----------|------------------------------|---|---------|-----------------------|---------------------|
| 1 | Pd(PPh ₃) ₄ | K ₂ CO ₃ | 130 | 1,0 | Dioxane | 1 | 90% | 68% |
| 2 | Pd(PPh ₃) ₄ | K ₂ CO ₃ | 130 | 1,5 | Dioxane | 1 | 100% | 75% |
| 3 | Pd(PPh ₃) ₄ | K ₂ CO ₃ | 130 | 1,5 | Toluène | 1 | 100% | 78% |
| 4 | Pd(PPh ₃) ₄ | K ₂ CO ₃ | 130 | 1,5 | Toluène-EtOH (2-1) | 1 | 100% | 83% |
| 5 | Pd(PPh ₃) ₄ | K ₂ CO ₃ | 130 | 1,5 | Toluène-EtOH-H ₂ O (2-1-0,2) | 1 | 100% | 90% |
| 6 | Pd(PPh ₃) ₄ | Na ₂ CO ₃ | 130 | 1,5 | Toluène-EtOH-H ₂ O (2-1-0,2) | 1 | 100% | 85% |
| 7 | Pd(PPh ₃) ₄ | Cs ₂ CO ₃ | 130 | 1,5 | Toluène-EtOH-H ₂ O (2-1-0,2) | 1 | 100% | 88% |

^a Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice, ^b Conversions obtenues par intégration RMN ¹H du brut réactionnel des signaux correspondants aux CH de thiazole.

Rappelons que les conditions optimales de cette séquence réactionnelle mettent en jeu 1,5 éq. d'acide boronique et 2.0 éq. de K₂CO₃ dans un mélange de solvants toluène/éthanol/H₂O 2/1/0.2 avec bien entendu 0.1 éq. de Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur pendant 1 h sous irradiation micro-ondes.

3.6.3 Caractérisation par diffraction de rayons X du composé 94

Afin de confirmer la position du brome sur le composé **92** précédemment décrit et donc prouver que l'halogénéation au départ de **81** était bien régiosélective, comme annoncé, nous avons tenté d'obtenir des cristaux de composé **92**. Mais ceci n'a malheureusement pas été possible. Nous avons donc décidé de cristalliser le composé issu de sa réaction avec l'acide 4-méthoxyphénylboronique soit le composé **94**. Une caractérisation par diffraction des rayons X des cristaux obtenus a eu lieu. La représentation ORTEP, ci-après, confirme la

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

position du nouvel aryle en C-2 ce qui permet d'affirmer sans équivoque que la bromation s'est effectuée en position C-2 (**Figure 32**).

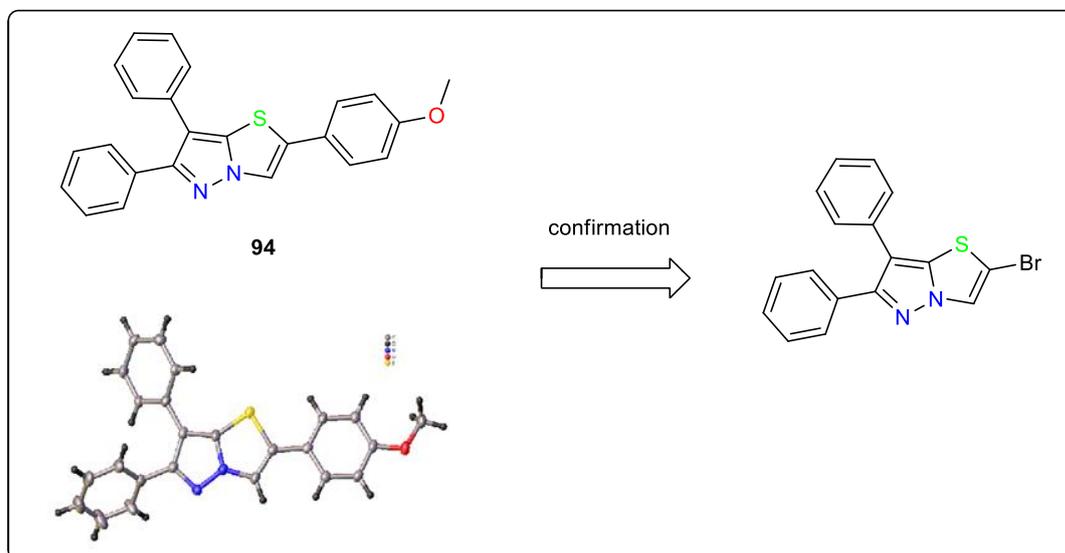


Figure 32 : Diffraction de rayons X du composé **94**

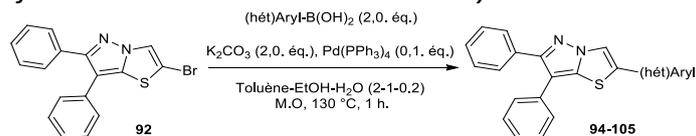
Les cristaux ont été analysés par l'équipe de cristallographie du Dr. Mathieu Marchivie, Université de Bordeaux, Groupe Molécules et Matériaux Commutables. Nous en profitons pour le remercier pour ces travaux fructueux.

3.6.4 Exemple de la réaction de Suzuki-Miyaura

L'exemplification s'est alors portée sur l'insertion de différents groupements aryles et hétéroaryles. Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau 11**.

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

Tableau 11 : Exemplification de la réaction de Suzuki-Miyaura sur le dérivé 92



| Entrée | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit | Rdt ^a | Entrée | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit | Rdt ^a |
|--------|----------------------------|---------|------------------|--------|----------------------------|---------|------------------|
| 1 | | | 95% | 6 | | | 68% |
| 2 | | | 90% | 7 | | | 75% |
| 3 | | | 75% | 8 | | | 65% |
| 4 | | | 60% | 9 | | | 56% |
| 5 | | | 85% | 10 | | | traces |

^a Rendement isolé après une purification.

Au regard des résultats regroupés dans le **Tableau 11**, nous constatons que les conditions opératoires mises au point précédemment sont compatibles avec différents acides boroniques. Un très bon résultat est constaté lors de l'introduction d'aryles substitués en position para tels que : le *p*-méthoxyphényle et le *p*-tolyle, les deux produits **94** et **95** étant isolés avec des bons rendements 95 et 90 % respectivement (Tableau 11, entrées 1 et 2). Néanmoins, une diminution de rendement est observée lors de l'emploi des groupements *mé*ta-méthoxyphényl ou *ortho*-méthoxyphényl ce qui laisse à penser que la réaction est sensible à l'encombrement stérique (Tableau 11, entrées 3 et 4).

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

Le couplage avec des acides phénylboroniques comportant des motifs électro-attracteurs en positions *para*, tels que les groupements F, CN ou CF₃ permet de générer les produits attendus **98** à **100** avec des rendements respectifs de 85 , 68 et 75% (Tableau 11, entrées 5, 6 et 7). De plus, ces conditions restent compatibles avec l'introduction des hétéroaryles, tels que le 2-furanyle et le 2-thiophényle dont les réactions avec leurs précurseurs borés se traduisent par l'accès aux composés hétérocycliques **101** et **102** avec des rendements respectifs de 65 et 56% (Tableau 11, entrées 8 et 9). Par ailleurs, l'insertion sur le noyau pyrazolo[5,1-*b*]thiazole du résidu 4-pyridinyl a été un nouvel échec. Ceci est peut-être dû au manque de réactivité de l'acide boronique correspondant (Tableau 11, entrée 10).

Partie III : Synthèse et fonctionnalisation de pyrazolo[5,1-*b*]thiazole trisubstitués

1. Synthèse de pyrazolo[5,1-*b*]thiazole trisubstitués

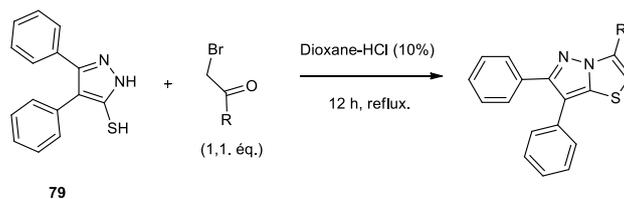
Dans cette partie, nous présenterons une méthodologie alternative pour accéder aux isomères de position des pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles trisubstitués et capable de générer des composés tri- fonctionnalisés en positions C-3, C-6, et C-7. De ce fait, nous avons pensé à une voie de synthèse *via* une réaction de condensation, qui reste la plus utilisée pour la synthèse des bicycles azotés.

Cette méthode de synthèse a déjà été appliquée au sein de notre équipe,¹⁰⁵ à savoir la condensation entre le 4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol et des α -halogénocétones dans un milieu acide, afin de construire le noyau thiazolo[3,2-*b*]triazole diversement substitué. Dans notre cas, nous avons appliqué cette séquence sur l'intermédiaire **79**, avec une série d' α -bromocétones équipées de différents groupements aliphatiques et aromatiques. La quantité d' α -bromocétones a été fixée 1,1 équivalents, en présence de 1,4-dioxane comme solvant (**Tableau 12**).

¹⁰⁵ Mikaël Le Meur, Stéphane Bourg, Stéphane Massip, Mathieu Marchivie, Christian Jarry, Gérald Guillaumet, and Sylvain Routier. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3704–3714.

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

Tableau 12 : Exemplification de réaction de condensation



| Entrée | R | Produit | Rdt ^a | Entrée | R | Produit | Rdt ^a |
|--------|-----------------|------------|------------------|--------|---|------------|------------------|
| 1 | CH ₃ | 104 | 31% | 5 | | 108 | 66% |
| 2 | | 105 | 72% | 6 | | 109 | 82% |
| 3 | | 106 | 76% | 7 | | 110 | 67% |
| 4 | | 107 | 73% | | | | |

^a Rendement isolé après une purification.

Initialement le produit **104** a été obtenu par condensation entre une α -bromoacétone avec le substrat de départ **79** en milieu acide et dans le 1,4-dioxane comme solvant. Le produit souhaité a été isolé avec un faible rendement de 31%. Cependant, le remplacement d'un méthyle par un phényle ou *p*-méthoxyphényle en position C-3 augmente la réactivité et les molécules **105** et **106** ont été générées avec des rendements de 72 et 76% respectivement (Tableau 12, entrées 2 et 3) après 12 heures de réaction.

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

En ce qui concerne l'effet stérique, une petite influence de la position du groupement fonctionnel ajouté sur le noyau aromatique a été observée. En passant de la position *para* aux positions *mé*ta et *ortho*, les molécules **107** et **108** ont été synthétisées avec des rendements de 73 et 66% respectivement, ce qui montre que la réaction est peu sensible à l'encombrement stérique.

L'influence des groupements électroattracteurs a été aussi examinée. À noter que les produits **109** et **110** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 82 et 67% (Tableau 12, entrées 6 et 7), indiquant ainsi la compatibilité de la méthode avec des groupes fonctionnels variés.

Après avoir établi les conditions d'accès aux dérivés pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles, la mise au point d'une arylation en position C-2 constituera notre futur objectif de synthèse.

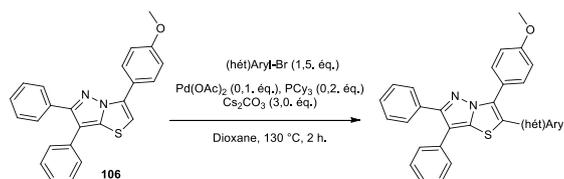
2. Réactivités des thiazoles *via* des réactions de C-H arylation

En se basant sur le savoir-faire de notre laboratoire, nous nous sommes intéressés à l'accès aux différents pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles tétra-substitués *via* la réaction de C-H arylation sur le composé **106**. Cette méthodologie nous permet de nous affranchir des problèmes de régiosélectivité observés au cours de nos essais de bromation pyrazolo[5,1-*b*]thiazole et d'introduire de la diversité en position C-2 et C-3.

Pour ce faire, la réaction a été réalisée en utilisant les conditions présentées au début de chapitre. Nous avons traité le produit **106** avec 1,5 éq. de 4-bromoanisole en présence d'acétate de palladium(II) (10 mol%) et 3,0 éq. de Cs₂CO₃ dans le dioxane à 130°C pendant 2 heures. Cette séquence donne, après purification, le produit désiré **111** avec un excellent rendement, presque quantitatif. Suite à ce bon résultat, ces conditions ont ensuite été testées sur une large variété de dérivés (hét)aryliques *ortho*, *mé*ta ou *para*- substitués. Cette séquence a conduit aux produits supplémentaires désirés avec des rendements compris entre 79 et 93% (Tableau 13).

Chapitre III : Synthèse et réactivité en série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

Tableau 13 : Exemplification de réaction C-H arylation sur le composé **106**



| Entrée | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit | Rdt ^a | Entrée | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit | Rdt ^a |
|--------|----------------------------|---------|------------------|--------|----------------------------|---------|------------------|
| 1 | | | 96% | 5 | | | 91% |
| 2 | | | 93% | 6 | | | 83% |
| 3 | | | 93% | 7 | | | 79% |
| 4 | | | 86% | 8 | | | - |

^a Rendement isolé après une purification.

Les bromoaryles *para* substitués avec des groupes électro- donneurs tels que CH₃ et OCH₃ ont été facilement couplés avec le substrat de départ **106** pour fournir les produits **83** (96%) et **111** (93%) (Tableau 13, entrées 1 et 2). Nous avons également mis en évidence la compatibilité des couplages avec des dérivés aryliques substitués en positions *ortho* et *méta* par le groupement méthoxy. Les produits **112** et **113** ont été isolés avec des bons rendements (Tableau 13, entrée 3 et 4).

Les conditions optimales de cette réaction ont été appliquées avec des aryles halogénés et substitués par des groupements électro-attracteurs tels que le 4-cyanophényle et le 4-trifluorophényle avec des excellents rendements (Tableau 13, entrée 5 et 6). Il est

important aussi de noter que l'introduction de la 3-bromopyridine a été réalisée avec succès et permet l'accès au nouveau composé **116** avec un très bon rendement de 79% (Tableau 13, entrée 7). En revanche, l'introduction du groupe 4-pyridinyl est resté problématique et seul le produit de départ est récupéré dans ce dernier cas.

3. Conclusion :

Nous avons, au cours de ce chapitre, proposé, dans une première partie, un rappel bibliographique qui résume les activités biologiques et pharmacologiques du bicyclic pyrazolo[5,1-*b*]thiazole, ainsi que leurs voies d'accès.

Dans la deuxième partie, nous avons développé une nouvelle stratégie de synthèse pour accéder à divers pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles. Par la suite, une étude de fonctionnalisation des positions C-2 et C-3 de cette plateforme *via* des réactions pallado-catalysées de type C-H arylation et Suzuki-Miyaura a eu lieu. Cette étude a fourni une bibliothèque représentative d'une vingtaine de molécules.

Dans la troisième partie, nous avons mis en évidence une voie de synthèse des pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles tri-substitués, en exploitant la même stratégie que celle utilisée au cours de la deuxième partie. Cette séquence est rapide et efficace et fait intervenir une dernière étape basée sur une condensation avec des α -bromocétone. Ces bicyclics subissent ensuite une fonctionnalisation *via* une réaction de C-H arylation en position C-2 permettant la préparation d'une nouvelle chimiothèque de pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles tétra-substitués. Une librairie représentative d'une quinzaine de molécule a été générée.

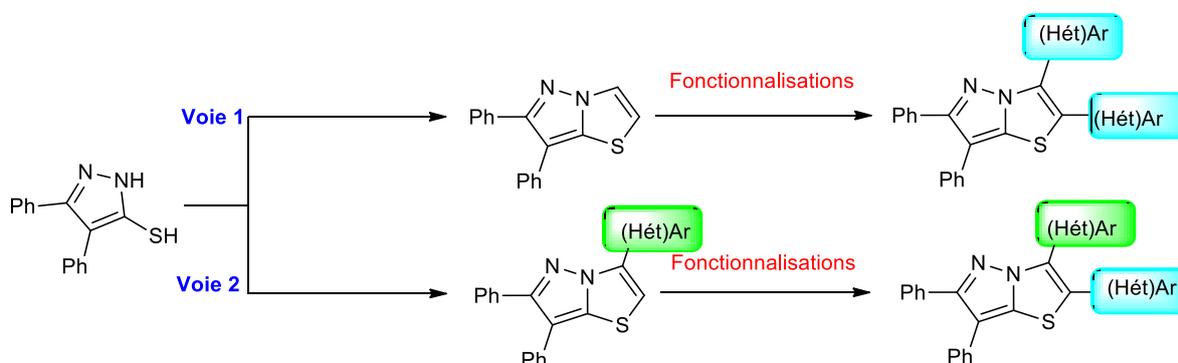
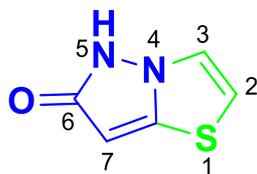


Schéma 67 : Synthèse et fonctionnalisation du bicyclic pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

Chapitre IV : Synthèse et fonctionnalisation de nouvelles pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one



1. Introduction et objectifs

Le travail précédent s'appuyait sur le développement de nouvelles méthodologies de synthèse des pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles di- ou trisubstitués, autorisant la fonctionnalisation des sommets *C*-2 et *C*-3 par différents substituants (aryles, hétéroaryles). Suivant notre fil conducteur et afin d'accéder à la fonctionnalisation des sommets *C*-5, *C*-6 et *C*-7, l'utilisation d'une voie de synthèse à la fois rapide, efficace et avec un haut degré d'introduction de diversité moléculaire s'avère nécessaire.

De ce fait, nous avons développé une nouvelle séquence de synthèse qui nous a permis l'accès à une plateforme modulable de type pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one, en 5 étapes avec au moins 4 positions fonctionnalisables. La substitution des positions *C*-2, *C*-3 et *C*-7 sera étudiée *via* des réactions pallado-catalysées du type Suzuki-Miyaura ou C-H arylation.

Nous avons en plus souhaité diversifier d'avantage la position *C*-6 par l'ajout d'une réaction de *O*-alkylation et une autre de *N*-alkylation en position *N*-5 et ce, afin de concevoir une nouvelle chimiothèque de molécules bicycliques originales (Figure 33).

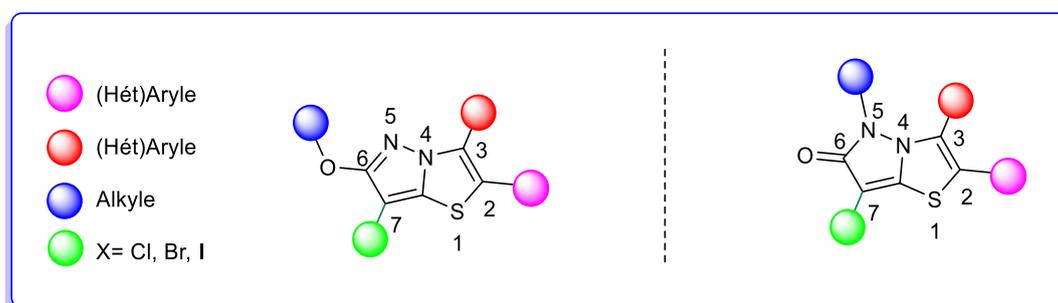


Figure 33: Modification structurale envisagée pour la série pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

2. Synthèse de pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one

2.1 Synthèse de la plateforme modulable

La voie de synthèse menant à la plateforme pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one, a été décrite en 2012, par l'équipe de Takahashi¹⁰⁶ (avec R= Et). La limitation de cette voie de synthèse résidait dans la difficulté à reproduire les expériences (rendements fluctuants) et à

¹⁰⁶Takahashi et al., *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8450–8463.

Chapitre IV : Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one

réaliser la montée en échelle. Pour ce faire, nous avons décidé d'optimiser de nouveau toutes les étapes de cette voie de synthèse pour obtenir le composé **125** avec un rendement optimal (**Schéma 68**).

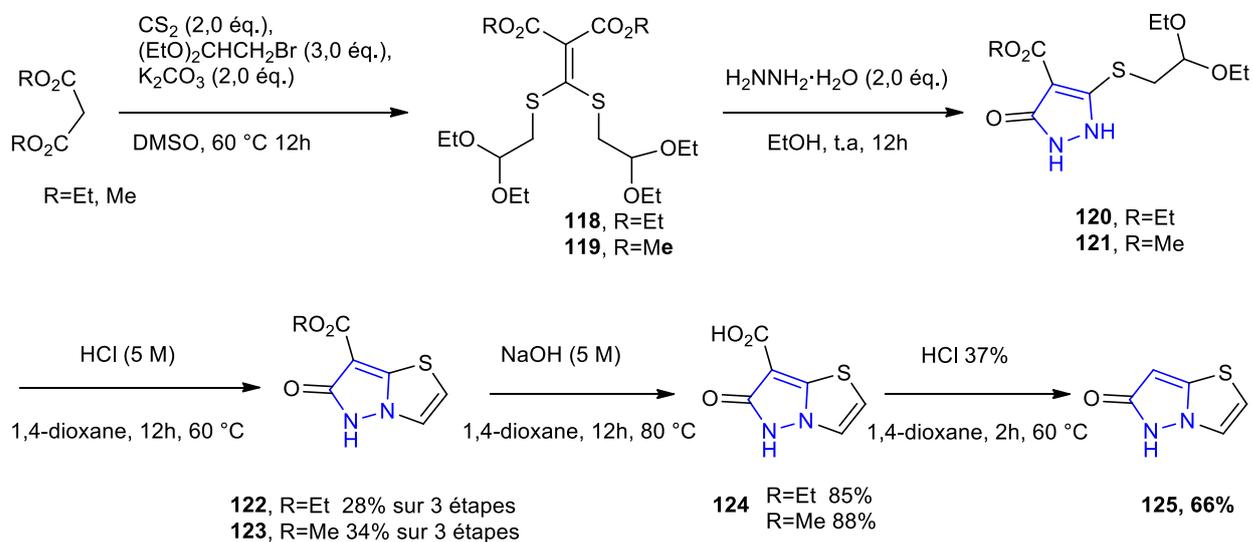


Schéma 68 : Voie d'accès au composé **125**

La condensation de disulfure de carbone sur les malonates de diéthyle ou diméthyle, puis l'ajout du bromo-acétaldéhyde diéthyle acétal en présence de carbonate de potassium, dans le DMSO pendant 12h à 60 °C, a donné les composés **118** et **119**. Ces deux produits sont engagés avec de l'hydrazine hydrate sans aucune purification. Les intermédiaires formés **120** et **121**, subissent ensuite une réaction intramoléculaire pour accéder aux produits désirés **122** et **123** avec des rendements globaux de 28 et 34% respectivement (**Schéma 68**).

La saponification des composés **122** et **123** s'effectue en employant une solution aqueuse de KOH (1 M) au reflux du dioxane. Elle est suivie d'un traitement acide avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1 M) ce qui nous a permis d'isoler l'intermédiaire **124** avec des rendements allant de 85 à 88%. La décarboxylation de ce dernier dérivé en milieu acide permet de former notre plateforme **125** avec un rendement de 66%.

3. Fonctionnalisation de la position C-6 de pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one

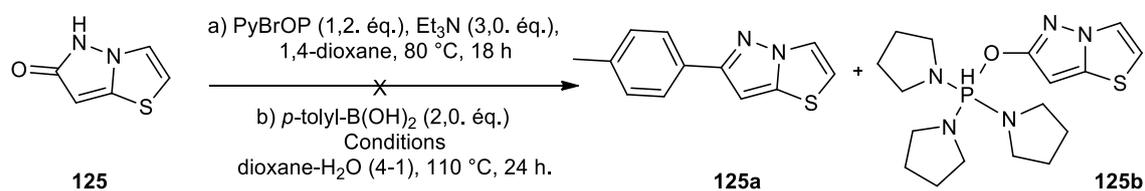
Une fois le composé **125** préparé, nous nous sommes intéressés à étudier la réactivité de la position C-6 vis-à-vis de l'arylation par activation ou de la *O*-alkylation.

3.1 Réactivité de la position C-6 vis-à-vis l'arylation par activation

En se basant sur les travaux rapportés précédemment dans la partie bibliographique du premier chapitre qui concerne l'arylation directe d'hétérocycles tautomérisables *via* une activation de la liaison C-O par l'intermédiaire de sels de phosphonium, nous avons envisagé d'étudier la réactivité de la position C-6 du composé **125** vis-à-vis du couplage croisé du type Suzuki-Miyaura *via* la stratégie d'activation *in situ* de la liaison C-O.

Pour établir les meilleures conditions pour ce couplage qui nécessite une première étape préalable d'activation, nous sommes partis du composé **125**. Nous avons cherché à optimiser les conditions de couplage en choisissant l'acide *p*-tolylboronique comme partenaire et en faisant varier la nature du catalyseur ainsi que la nature de la base. Malheureusement aucune réactivité n'a été observée, malgré l'étude des différents paramètres de la réaction. Seul l'intermédiaire **138** de cette réaction a été isolé avec un rendement de 30%. Trop stable, Tout essai d'emploi de ce produit comme matériel de départ dans des réactions de substitution nucléophile a échoué.

Tableau 14 : Optimisation des conditions d'arylation directe *via* le PyBrOP.



| Entrée | Catalyseur (mol %) | Base (5 éq.) | Rdt (%) |
|--------|--|---------------------------------|---------|
| 1 | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10 %) | Na ₂ CO ₃ | - |
| 2 | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10 %) | K ₂ CO ₃ | - |

3.2 Fonctionnalisation par O-alkylation

Devant cette problématique, nous avons souhaité étudier la réactivité de la fonction amide et plus particulièrement la nucléophilie de l'atome d'oxygène. Notre premier souhait a été d'engager le composé **125** *via* une réaction de O-alkylation avec le bromométhane, en présence de carbonate de césium et de DMF comme solvant à température ambiante

Chapitre IV : Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one

pendant 2 heures. Cette séquence conduit au produit désiré avec un rendement de 74% sans trace de N-alkylation (**Schéma 69**).

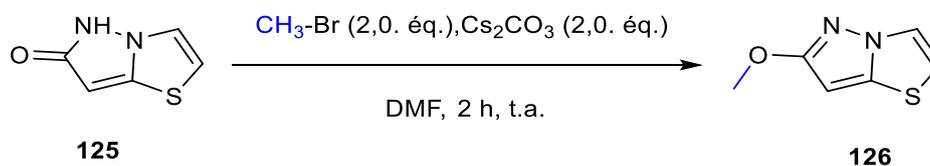
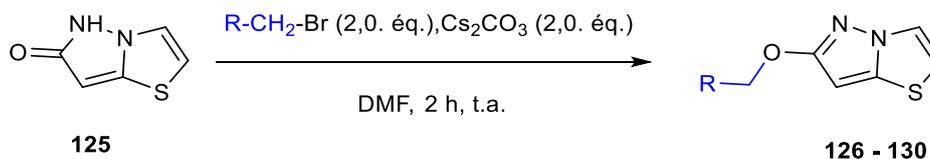


Schéma 69 : *O*-alkylation du dérivé **125**

La méthode de *O*-alkylation a ensuite été généralisée avec divers bromures de benzyles au départ du composé **125**. Cette méthode mise au point donne l'accès à de nouvelles structures pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles *O*-alkylés en position *C*-6. Une diminution des rendements est néanmoins observée lorsque les bromures de benzyles tendent à être très déficients en électrons. Malgré cela, les rendements restent bons et varient entre 56 à 74% (**Tableau 15**).

Tableau 15 : Exemplification de *O*-alkylation en position *C*-6



| Entrée | R | Produit | Rdt ^a | Entrée | R | Produit | Rdt ^a |
|--------|--------------------------|----------------|------------------|--------|------------------------|----------------|------------------|
| 1 | H | 126 | 74% | 4 | <i>p</i> -Nitrophényle | 129 | 65% |
| 2 | Phényle | 127 | 68% | 5 | <i>m</i> -Nitrophényle | 130 | 61% |
| 3 | <i>p</i> -Méthoxybenzyle | 128 | 72% | 6 | <i>o</i> -Nitrophényle | 131 | 56% |

^a Rendement isolé après une purification

4. Halogénéation

Le composé **126** a été choisi comme modèle de référence pour étudier son halogénéation en utilisant différents modalités (*N*-halogénosuccinimide, Br₂) dans le but d'avoir une plateforme halogénée sur les diverses positions C-H accessibles.

4.1 Halogénéation avec le *N*-halogénosuccinimide

Dans un premier temps, l'utilisation de *N*-chlorosuccinimide dans le THF à température ambiante pendant 6 heures conduit à l'introduction d'un seul atome de chlore régiosélectivement en position C-7. Le produit désiré **132** a été obtenu avec un bon rendement de 80% (**Schéma 70**).

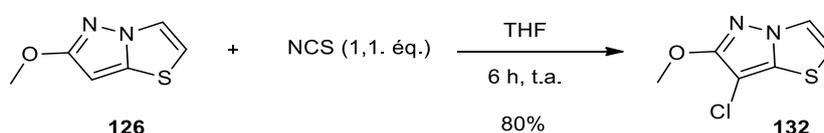


Schéma 70 : Halogénéation de **126** avec le *N*-chlorosuccinimide

Ce résultat nous a conduit à étendre cette méthode à d'autres atomes d'halogène. L'introduction d'iode et ou de brome a lieu très aisément sur le dérivé **126** puisque les produits désirés ont été isolés avec des rendements de 71% (X = Br, composé **133**) et 95% (X = I, composé **134**) (**Schéma 71**).

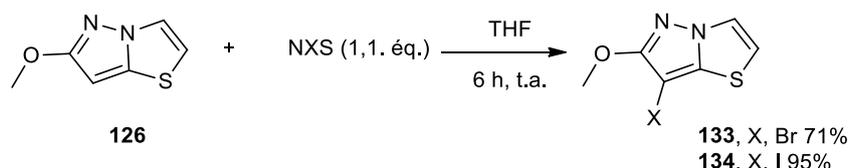


Schéma 71 : Halogénéation de **126** avec le *N*-halogénosuccinimide

Cependant, il est important de préciser que cette sélectivité ne dépend pas du nombre d'équivalent d'agent halogénant. En effet, que ce soit avec 1.0 ou 2.0 équivalents de NXS, la formation d'autres produits halogénés n'a pas été observée, les rendements sont restés stables.

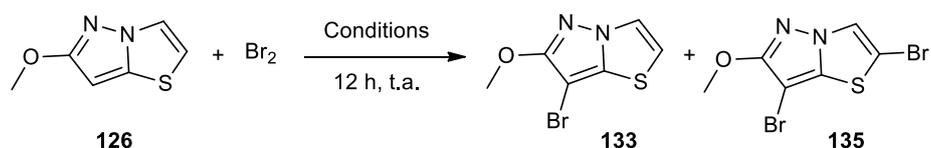
4.2 Réaction de dibromation

Pour achever cette poly réaction, nous avons vu que les NXS ne permettraient pas d'atteindre ces substrats. Nous avons donc testé une autre méthode avec cette fois-ci

Chapitre IV : Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one

l'emploi de brome (Br_2) au sein de l'acide acétique. Il est important de préciser que cette bromation est régiosélective et s'effectue en position C-7. De surcroît, elle implique l'utilisation d'un équivalent strict de Br_2 . Le produit monobromé **133** a été isolé avec un rendement de 62% (Tableau 16, entrée 1). En présence de plus de deux équivalents de brome (Br_2), le produit dibromé **135** est généré avec un rendement de 75% (Tableau 16, entrée 2).

Tableau 16 : Réactions d'halogénations régiosélectives



| Entrée | Br (X éq.) | Solvant | Rdt % ^(a) 126- 133- 135 |
|--------|------------|---------|---------------------------------------|
| 1 | 1.0 | AcOH | 0- 62- traces |
| 2 | 3.0 | AcOH | 0- 0- 75 |

^a Rendement isolé après une purification.

5. Réactivité des positions C-2 et C-7 du composé **135**.

Afin de valoriser le dérivé dihalogéné **135** obtenu, nous avons étudié la fonctionnalisation sélective de ce dérivé avec différentes transformations usuelles comme le couplage de Suzuki-Miyaura ou l'introduction d'amines *via* une substitution nucléophile aromatique $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.

5.1 Fonctionnalisation du composé **135** vis-à-vis de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.

Les essais de substitution nucléophile aromatique menés sur le composé dibromé **135** en présence de morpholine n'ont pas permis l'obtention du produit souhaité (**Schéma 72**). Malgré plusieurs essais, avec ou sans le morpholine, nous observons toujours un mélange de produits qui contient le **133** et un produit dibromé qui n'est pas le **135** de départ. Il est possible qu'un des atomes de brome migre d'une position à une autre selon le phénomène dit de « danse des halogènes ».

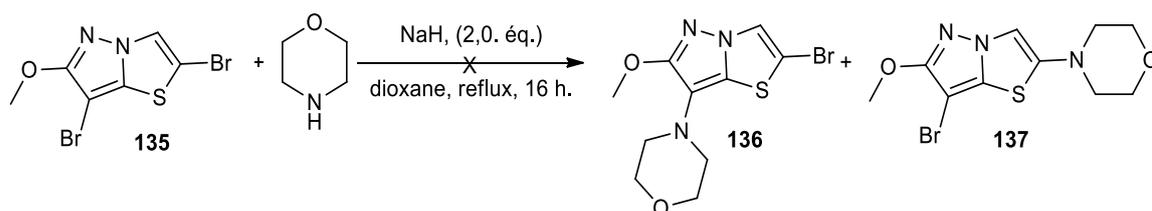


Schéma 72 : Essai de fonctionnalisation de composé **135** vis-à-vis de S_NAr

Nous avons trouvé que cette réaction pourrait être intéressante et exploitable et nous avons de fait souhaité de confirmer cette hypothèse en optimisant les conditions expérimentales.

5.2 Réaction d'halogène dance

La réaction d'halogène dance (HD), est un phénomène qui implique les halogénures d'aryles, et plus particulièrement des bromures d'aryles. En effet, les halogènes sur le noyau aromatique en présence d'une base forte (lithiée en général), peuvent changer de positions, pour générer divers régioisomères.

Depuis la première observation de ce phénomène,^{107, 108} plusieurs documents faisant référence à cette transformation sous différents noms comme la migration des halogènes, l'isomérisation des halogènes, la danse des halogènes ou la danse des halogènes catalysée par une base (HDCB) ont été publiés.^{109,110} Les principaux facteurs influençant sur les réactions HD sont la nature et la quantité de la base, la température, l'ordre des réactifs, l'électrophilie et le solvant. La réaction d'halogène dance (HD) est un outil utile pour les chimistes organiciens car elle permet d'accéder à des positions dans des systèmes aromatiques et hétéroaromatiques pour une fonctionnalisation ultérieure qui est souvent difficile à atteindre par d'autres méthodes.

Nous avons repris les conditions précédentes de la S_NAr mais en supprimant la morpholine. La réaction n'est pas totale, et nous avons obtenu deux produits, le premier est

¹⁰⁷ A. Vaitiekunas and F. F. Nord, *Nature*, **1951**, 168, 875–876.

¹⁰⁸ A. Vaitiekunas and F. F. Nord, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 1764–1768.

¹⁰⁹ J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.*, **1972**, 5, 139–147.

¹¹⁰ J. F. Hlich, *Prog. Heterocycl. Chem.*, **1994**, 6, 1–35.

Chapitre IV : Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux pyrazolo[5,1-b]thiazol-6(5H)-one

bien le produit désiré **138** avec un rendement de 30 %, le second est le composé **133** résultant de la déshalogénéation en position C-2 avec un rendement de 25%.

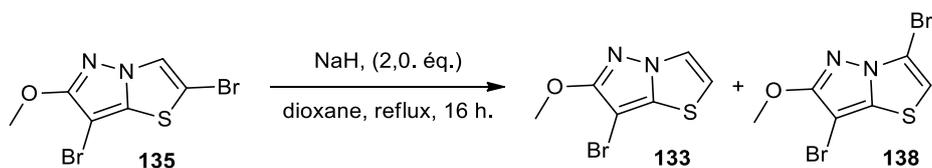
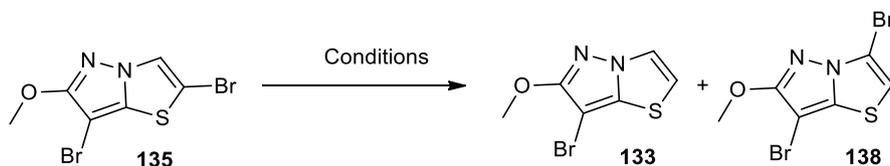


Schéma 73 : Réaction d'halogène danse

Face à cette difficulté et afin d'augmenter la conversion, il nous a semblé nécessaire d'optimiser les conditions opératoires de ce processus. Les résultats de cette optimisation figurent dans le **Tableau 17**.

Tableau 17 : Optimisation des conditions de la réaction d'halogénure danse



| Entrée | Base (X éq.) | Solvant | Temps (h) | T (°C) | Rdt (%) ^(a) |
|--------|--------------|-------------|-----------|---------|------------------------|
| | | | | | 135- 133- 138 |
| 1 | NaH (2,0) | 1-4 Dioxane | 16 | reflux | 30– 25– 30 |
| 2 | NaH (5,0) | 1-4 Dioxane | 16 | reflux | 30– 25– 30 |
| 3 | LiH (2,0) | 1-4 Dioxane | 16 | reflux | 0– 28– 5 |
| 4 | LDA (1,1) | THF | 1,5 | (-70°C) | 0– 0– 78 |

^a Rendement isolé après une purification.

Pour ce faire, nous avons, dans un premier temps, étudié l'importance de la quantité de base. En augmentant la quantité d'hydrure de sodium à 5,0 équivalents, les résultats obtenus sont similaires (Tableau 17, entrée 2). Pour conclure, la quantité d'hydrure engagée ne semble pas, ou peu, avoir d'influence sur la proportion **133/138**.

L'influence de la nature du contre ion de la base a également été étudiée. L'utilisation d'hydrure de lithium (LiH) dans les mêmes conditions opératoires n'a permis l'obtention de

Chapitre IV : Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one

138 qu'avec un très faible rendement de 5 % (Tableau 17, entrée 3). D'autres bases ont également été engagées. L'utilisation de diisopropylamide de lithium (LDA) à basse température (-70 °C) dans le THF conduit à une conversion totale et nous ont permis d'isoler le produit souhaité avec un rendement de 78% (Tableau 17, entrée 4).

Après isolement et caractérisation de la nouvelle entité **138**, l'hypothèse de la formation exclusive et préférentielle d'un composé dibromé s'est confirmée.

5.3 Comparaison des spectres RMN ^1H des composés **135** et **138**

A ce stade, il est supposé que la bromation s'effectue préférentiellement sur la position C-3 du composé de départ **135**. La disparition du signal à 7,54 ppm, caractéristique du proton situé en alpha de l'azote d'un motif thiazolique est clairement constaté (spectre en vert). Et en même temps, l'apparition du proton situé en alpha du soufre sur le produit d'arrivé **138**, avec un déplacement chimique 6,58 ppm (spectre en rouge) (**Figure 34**) est observée.

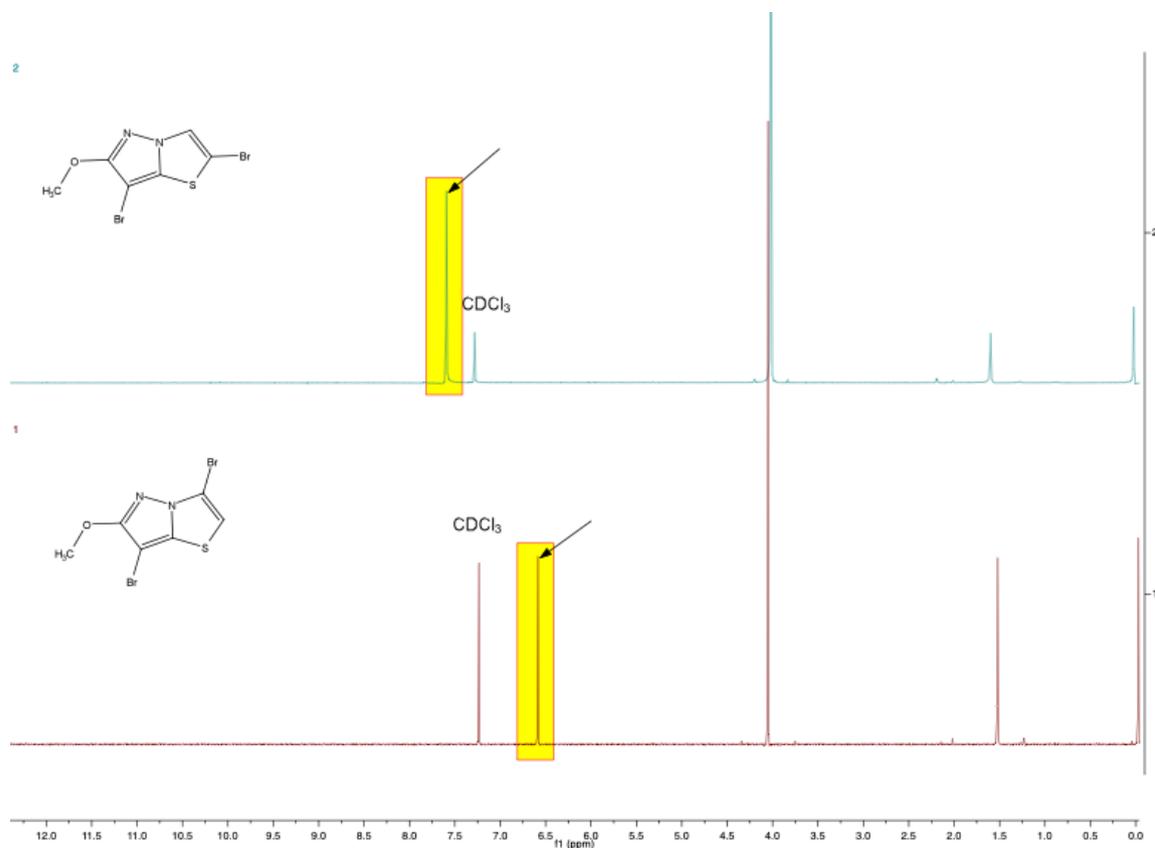


Figure 34: Comparaison des spectres RMN ¹H des composés **135** et **138**

5.4 Fonctionnalisation par couplage de Suzuki-Miyaura

Dans un premier temps, nous avons exploré la réactivité de la position *C*-2 *via* un couplage de Suzuki-Miyaura, dans le but de synthétiser des pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles substitués avec des groupements (hét)aryles en position *C*-2.

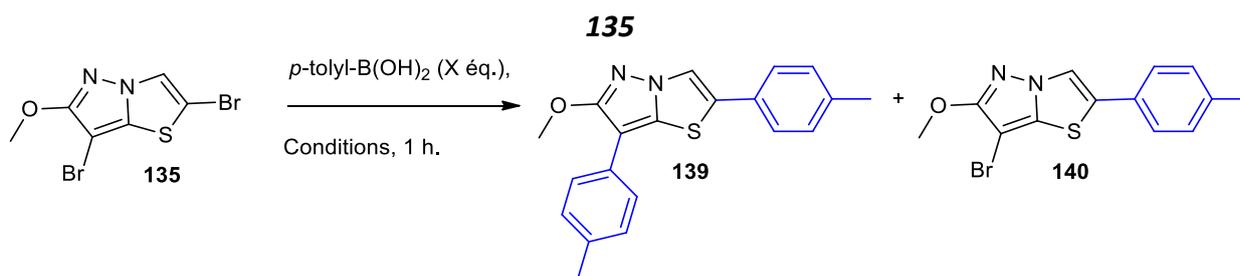
Le premier essai a été conduit avec les conditions de couplage de Suzuki-Miyaura décrit auparavant au départ des dérivés 6,7-diphényl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles (Chapitre III). Nous avons reproduit ces mêmes conditions pour les évaluer sur notre plateforme **135**. Avec un système catalytique éprouvé, le Pd(PPh₃)₄, en présence de l'acide *p*-tolyle boronique et K₂CO₃ dans un mélange de solvants toluène-éthanol-H₂O (2-1-0,2) pendant 1 h sous irradiation micro-ondes, cet essai initial a permis d'isoler le produit souhaité **140** avec un rendement de 40% mais une dégradation élevée du milieu est constatée (Tableau 18, entrée 1). La température a sûrement favorisé cette dégradation, nous avons décidé de réduire la température à 100 °C, le dérivé **140** est alors isolé avec un rendement amélioré à 77 % (Tableau 18, entrées 2 et 3) mais la réaction n'est pas totale et 15% de produit de départ sont retrouvés.

Nous avons constaté qu'un seul équivalent de l'acide *p*-tolyle boronique n'a pas suffi pour obtenir une conversion totale. Outre le fait d'augmenter la quantité de l'acide boronique à 1,5 d'équivalent, nous avons observé une diminution de rendement en produit **140** à 65% avec l'apparition de produit diarylé **139**, isolé avec un rendement de 30% (Tableau 18, entrées 4). L'influence de la nature du solvant de la réaction a été aussi étudiée. Le remplacement de la combinaison toluène-éthanol-H₂O par le 1,4-dioxane a permis d'augmenter le rendement en produit attendu **140** pour atteindre la valeur de 87 %, sans aucune formation du produit de diarylé **139**.

Nous avons ensuite étudié l'influence des bases sur le couplage, l'utilisation de carbonate en général soit de césium ou de potassium a conduit à des résultats similaires (Tableau 18, entrée 7).

Chapitre IV : Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one

Tableau 18 : Optimisation des conditions du couplage de Suzuki-Miyaura au départ de



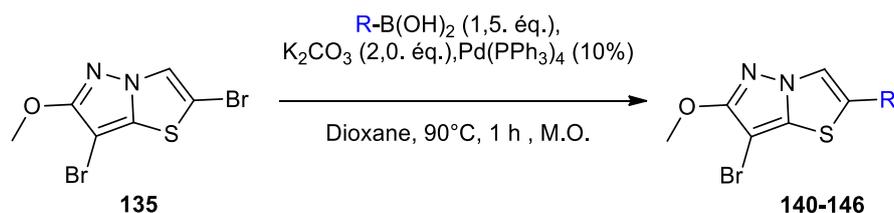
| Entree | Catalyseur (0,1 éq.) | Base (2,0 éq.) | T(°c) M.O | Tolyl-B(OH) ₂ (X éq.) | Solvant | Conv (%) ^a 135-139-140 |
|--------|------------------------------------|---------------------------------|--------------|-------------------------------------|---|--------------------------------------|
| 1 | Pd(PPh ₃) ₄ | K ₂ CO ₃ | 130 | 1,0 | Toluène-EtOH-H ₂ O (2-1-0,2) | 0-0-40 |
| 2 | Pd(PPh ₃) ₄ | K ₂ CO ₃ | 100 | 1,0 | Toluène-EtOH-H ₂ O (2-1-0,2) | 20-0-60 |
| 3 | Pd(PPh ₃) ₄ | K ₂ CO ₃ | 90 | 1,0 | Toluène-EtOH-H ₂ O (2-1-0,2) | 15-0-77 |
| 4 | Pd(PPh ₃) ₄ | K ₂ CO ₃ | 90 | 1,5 | Toluène-EtOH-H ₂ O (2-1-0,2) | 0-30-65 |
| 5 | Pd(PPh ₃) ₄ | K ₂ CO ₃ | 90 | 1,0 | Dioxane | 0-0-71 |
| 6 | Pd(PPh ₃) ₄ | K ₂ CO ₃ | 90 | 1,5 | Dioxane | 0-0-87 |
| 7 | Pd(PPh ₃) ₄ | Cs ₂ CO ₃ | 90 | 1,5 | Dioxane | 0-0-83 |

^a Conversions obtenues par intégration RMN¹H du brut réactionnel des signaux correspondants aux CH de thiazole.

Au regard des essais effectués et des résultats obtenus, les meilleures conditions retenues pour réaliser de couplage de Suzuki-Miyaura de façon sélective sont : l'acide *p*-tolylboronique (1,5 éq.), Pd(PPh₃)₄ (10% mol), le carbonate de potassium (2,0 éq.) dans le dioxane à 90 °C sous irradiation micro-ondes pendant 1 h (Tableau 18, entrée 6). Avec ces conditions en main, il reste maintenant à étudier les limitations de cette nouvelle méthode.

5.5 Exemplification de la réaction de Suzuki-Miyaura.

L'exemplification s'est alors portée sur l'insertion de différents groupements aryles et hétéroaryles. Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau 19**.

Tableau 19 : Exemplification de la réaction de Suzuki-Miyaura sur le dérivé **135**


| Entrée | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit | Rdt ^a | Entrée | Ar(Hét)-B(OH) ₂ | Produit | Rdt ^a |
|--------|----------------------------|---------|------------------|--------|----------------------------|---------|------------------|
| 1 | | | 87% | 5 | | | 52% |
| 2 | | | 71% | 6 | | | 58% |
| 3 | | | 55% | 7 | | | Traces |
| 4 | | | 40% | | | | |

^a Rendement isolé après une purification.

Au regard des résultats regroupés dans le **Tableau 19**, nous avons pu introduire sans difficulté en position C-2 du composé **135**, des aryles substitués en position *para* comme le *p*-tolyle ou le *p*-méthoxyphényle permettant d'isoler les dérivés souhaités **140** et **141** avec des rendements respectifs de 87 et 71% (Tableau 19, entrées 1, 2). Néanmoins, une diminution de rendement a été observée lors de l'utilisation des groupements *m*-méthoxyphényle ou *o*-méthoxyphényle, ce qui laisse à penser que la réaction est sensible à l'encombrement stérique. Les produits désirés **142** et **143** ont été isolés avec des rendements moyens de 55 et 40% respectivement (Tableau 19, entrées 3 et 4).

Le couplage avec des acides phénylboroniques portant un motif électroattracteur en positions *para*, tels que les groupements CF₃ ou CN conduit aux produits attendus **144** et **145** avec des rendements respectifs de 52 et 58% (Tableau 19, entrées 5 et 6). Il est à noter

Chapitre IV : Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one

que les deux derniers produits sont accompagnés du composé **133**, résultant de la déshalogénéation en position C-2 avec une proportion de 15 à 25% selon le produit de départ employé. Cette perte peut se justifier par la diminution de la réactivité lors de l'engagement d'acides boroniques porteurs des groupements électroattracteurs.

L'insertion du groupement 4-pyridinyle, n'a pas été observée, cela est peut-être dû au manque de réactivité de l'hétérocycle appauvri en électrons (Tableau 19, entrée 7).

6. Conclusion

Grâce aux résultats obtenus dans le chapitre IV, nous avons développé une nouvelle séquence de synthèse qui nous donne l'accès à une plateforme modulable pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one, en 5 étapes avec 5 positions fonctionnalisables. Cette plateforme a été utilisée pour accéder à de nouveaux hétérocycles à haute valeur ajoutée.

En effet, la réactivité directe de la position C-6 de pyrazolo[5,1-*b*]thiazole a été développée par la réaction de O-alkylation.

Par la suite, une étude de fonctionnalisation en position C-2 de cette plateforme *via* couplage de Suzuki-Miyaura a été amorcée. Les conditions ont été optimisées et nous sommes parvenus à isoler les produits de monoarylation souhaités avec des rendements corrects. Cette étude a néanmoins fourni une petite bibliothèque de sept composés (**140-146**).

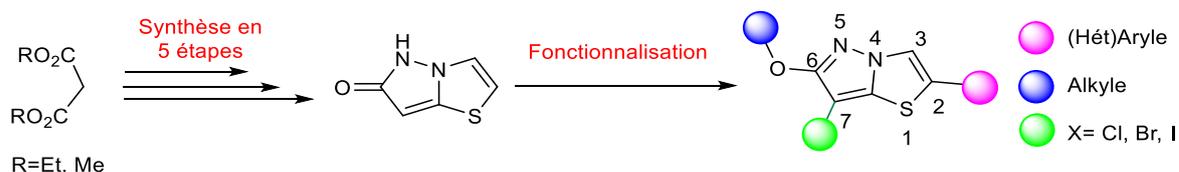
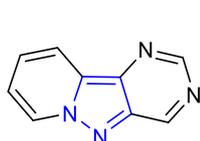


Schéma 74 : Synthèse et fonctionnalisation du bicyclic pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one

Conclusion générale et perspectives

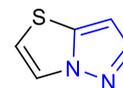
Lors de ces travaux de thèse, nous nous sommes fixés comme objectif principal le développement de nouvelles stratégies de synthèse pour la préparation de trois familles de composés hétérocycliques contenant un motif pyrazolique susceptibles de présenter des activités biologiques, à savoir les pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine, pyrrolo[3,4-*c*]pyrazoles et pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles. Le challenge consistait dans un premier temps à préparer ces trois plateformes versatiles, puis de réaliser une fonctionnalisation régiosélective de ces composés en utilisant notre savoir-faire en substitutions nucléophiles aromatiques S_NAr ou en gestion couplages pallado-catalysés tout en essayant d'orienter les réactions dans des positions choisies.



pyrido[1', 2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine



pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole



pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

Schéma 75 : Trois familles hétérocycliques développées

Pour la première famille, nous avons développé au départ d'un dérivé commercial l'iodure d'aminopyridinium, une méthodologie de synthèse originale et efficace, qui nous a permis d'accéder au tricycle 2-(méthylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one **7** avec un rendement global de 20 % sur 8 étapes.

Ce dernier présente deux sites fonctionnalisable *C*-2 et *C*-4. Nous avons, tout d'abord, étudié la réactivité de la fonction amide en position *C*-4, *via* l'activation de la liaison C-O par le PyBrOP permettant l'introduction aisée de motifs aryliques ou hétéroaryliques en position *C*-4 avec de bons rendements. Ensuite, nous avons mené une investigation de la réactivité de ces composés vis-à-vis le couplage de type Liebeskind-Srogl en position *C*-2 pour générer une bibliothèque de composés disubstitués.

Le bilan de notre stratégie nous a conduit à 21 composés pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidines originaux obtenus avec des bons rendements (**Schéma 76**).

Conclusion générale et perspectives

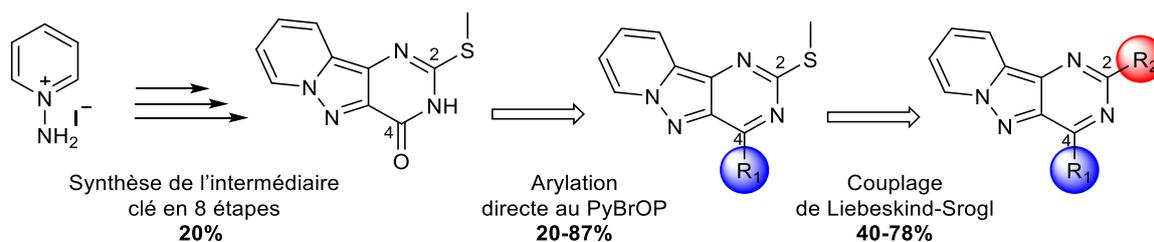


Schéma 76 : Synthèse et fonctionnalisation de *pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidines*

Les perspectives de cette partie visent à moduler chimiquement les positions jamais atteints et de générer des plateformes modulables en séquentiel en 3 ou 4 points.

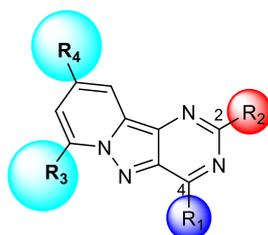


Schéma 77 : Les perspectives des *pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidines*

Nous pourrions en profiter pour étudier au sein d'une famille plus vaste les résultats photophysiques de ces structures *pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidines* et d'obtenir une vision complète de leurs propriétés de fluorescence. La figure ci-dessous montre la fluorescence de quelques structures sous une lampe UV avec un longueur d'onde de 365 nm.

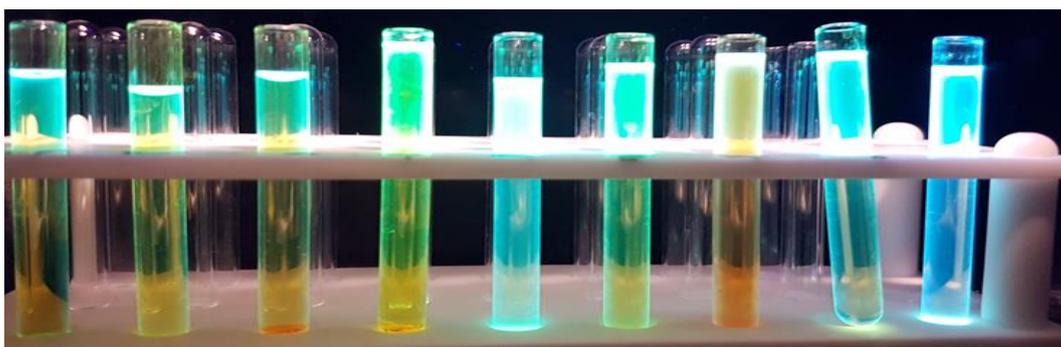


Figure 35 : Fluorescence des *pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidines*

Concernant la deuxième famille, nous avons mis en place une voie d'accès en six étapes à des dérivés *pyrrolo[3,4-c]pyrazoles* synthétisés au départ des chlorhydrates de phénylhydrazines commerciales. Nous nous sommes intéressés, en particulier, à l'étude de

Conclusion générale et perspectives

la réactivité de la position C-3 vis-à-vis des couplages de Suzuki-Miyaura et de Buchwald-Hartwig.

Le bilan de notre étude a permis d'accéder à une panoplie de 20 pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-diones substituées en position C-3 avec des groupements (hét)aryles et des amines aromatiques (**Schéma 77**).

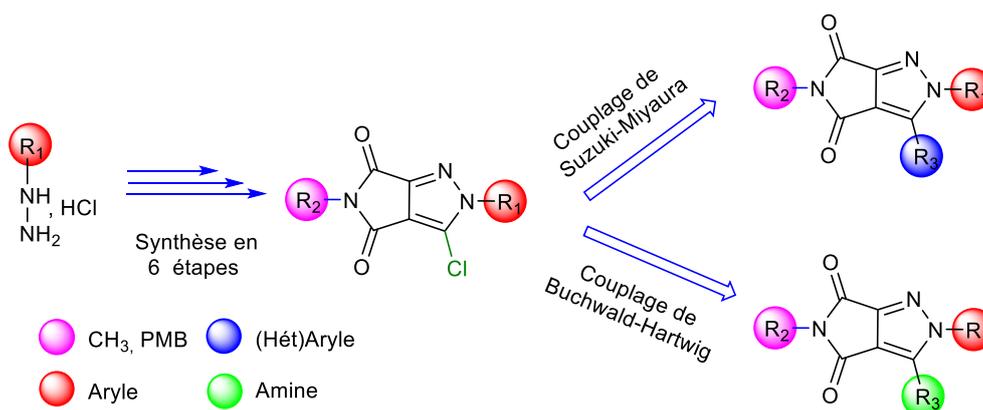


Schéma 78 : Synthèse et fonctionnalisation de pyrrolo[3,4-c]pyrazoles

Comme perspective de cette famille, afin de permettre par la suite différentes fonctionnalisations (*N*-alkylation, *N*-arylation) en position *N*-5, il a été envisagé de déprotéger le groupement PMB (R₂). De plus, il serait intéressant d'explorer la réactivité des carbonyles *via* des méthodologies de synthèse de type S_NAr, réduction et addition de manière régiosélective afin d'augmenter la diversité moléculaires (**Schéma 78**). Des réflexions sont en cours sur l'emploi de ces squelettes dans des programmes de chimie médicinales (approches par fragments, utilisation dans des programmes kinases...)

Conclusion générale et perspectives

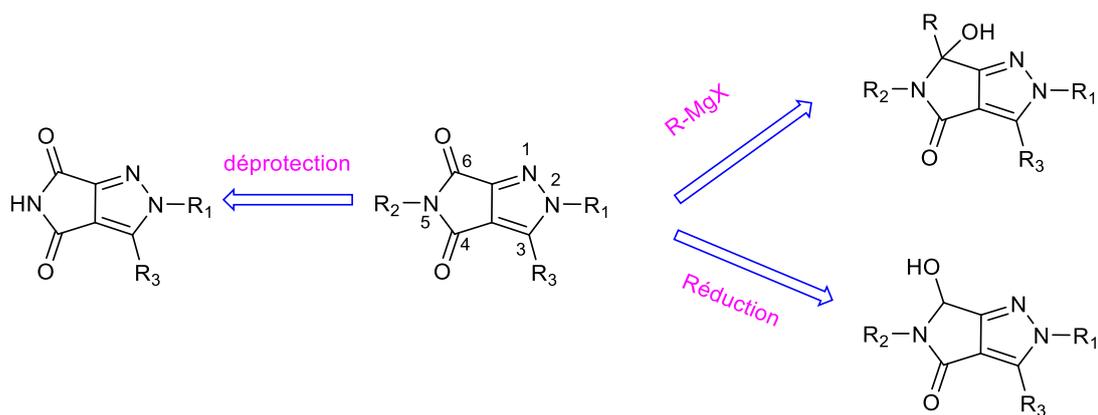


Schéma 79 : Perspectives de fonctionnalisation du noyau pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione.

Pour la dernière famille décrite dans les chapitres III et IV, nous avons mis en évidence trois voies de synthèse du bicyclic pyrazolo[5,1-*b*]thiazole, et pour chaque voie de synthèse, nous avons étudié la réactivité du noyau synthétisé.

La première voie consiste à synthétiser le bicyclic 6, 7-diphénylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole *via* une nouvelle stratégie de synthèse au départ d'un dérivé pyrazolique. Par la suite, une étude de fonctionnalisation des positions C-2 et C-3 de ce bicyclic vis-vis des réactions pallado-catalysées du type C-H arylation et Suzuki-Miyaura a été réalisée (**Schéma 79**).

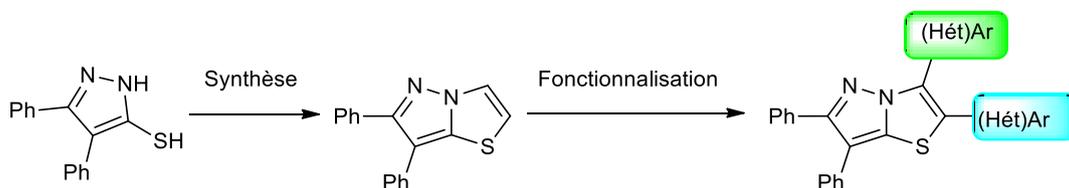


Schéma 80 : Conception d'une chimiothèque de pyrazolo[5,1-*b*]thiazole tétrasubstitués

La deuxième voie de synthèse pour accéder aux pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles tri-substitués a été envisagée en exploitant la même stratégie que celle utilisée au cours de la première voie. Cette stratégie simple et efficace a permis la synthèse d'une petite bibliothèque de 6 produits *via* une condensation avec des α -bromocétones. Nous avons pu également fonctionnaliser la position C-2 de ces produits par une réaction inédite de C-H arylation (**Schéma 80**).

Conclusion générale et perspectives

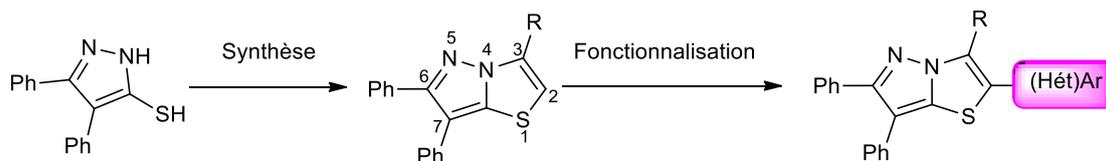


Schéma 81 : Synthèse et fonctionnalisation de pyrazolo[5,1-*b*]thiazole tri-substitués

La troisième voie d'accès a permis la synthèse d'une nouvelle plateforme modulable pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one avec 5 positions fonctionnalisables. La réactivité de la position C-2 et C-6 de cette plateforme a été développée par différentes réactions (*O*-alkylation et couplages pallado-catalysés). Cette étude a fourni une bibliothèque de composés à structure pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (**Schéma 81**).

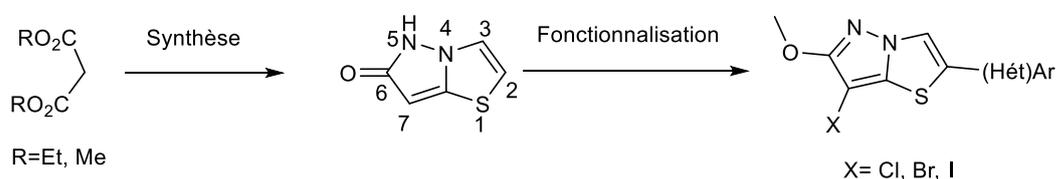


Schéma 82 : Synthèse et fonctionnalisation du bicyclic pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5*H*)-one

Plusieurs études restent à explorer concernant le pyrazolo[5,1-*b*]thiazole, en particulier, la fonctionnalisation de la position C-7 par des (hét)aryles (R₂), issus d'un premier couplage de Suzuki-Miyaura. Par la suite, une réaction de C-H arylation permettra d'introduire des (hét)aryles (R₃), en position C-3. Et enfin on peut envisager également d'introduire des amines en position C-7 *via* des couplages de type Buchwald-Hartwig (**Schéma 82**).

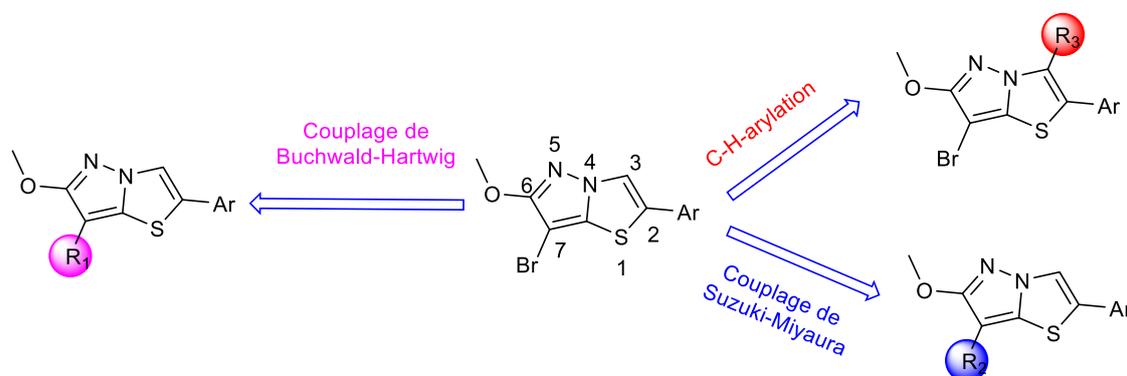


Schéma 83 : Perspectives de fonctionnalisation des pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles

Conclusion générale et perspectives

Enfin nous serons prêts à employer ces fragments dans des programmes de chimie médicinale ou de conception de traceurs d'imagerie. Il restera alors un grand travail de pharmacomodulations à amorcer mais celles-ci peuvent s'annoncer extrêmement prometteuses en termes d'originalité au regard de la rareté des scaffolds employés.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1. Indications générales

Réactifs et solvants :

Tous les réactifs et solvants ont été achetés auprès des fournisseurs suivants : Sigma-Aldrich, Fisher Scientific, Alfa Aesar, Frontier Scientific, Apollo Scientific et Fluorochem.

Le tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0) a été préparé suivant la méthode décrite par D.R. Coulson.¹¹¹

Les solvants utilisés sont de qualité HPLC p.a. sauf indication contraire. Les solvants anhydres nécessaires à certaines réactions ont été distillés ou séchés par les procédures suivantes :

Le tétrahydrofurane est séché sur cartouche par une station GT S100.

Le dichlorométhane est distillé sur P₂O₅.

L'acétonitrile est séché sur cartouche par une station GT S100.

Le *N,N*-diméthylformamide (Acros, ExtraDry over molecular sieve, AcroSeal®, H₂O < 50 ppm) est utilisé comme tel.

Le dioxane (Acros, ExtraDry over molecular sieve, stabilized, AcroSeal®, H₂O < 50 ppm) est utilisé comme tel.

Appareillage et outils d'analyses :

Les réactions sous micro-ondes sont effectuées grâce à un appareil Biotage Initiator ou Imitator + sous contrôle de température à l'aide d'un capteur IR (puissance maximum : 400 W, pression maximum : 20 ou 30 bar).

Le suivi des réactions a été réalisé par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des feuilles d'aluminium couverte de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2 mm). La

¹¹¹ Coulson, D. R., Satek, L. C.; Grim, S. O. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121-124.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

révélation a été réalisée sous lampe ultra-violet à 254 nm, ou par réaction avec une solution aqueuse basique de permanganate de potassium.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 m μ M (230-240 mesh) ou sur gel de silice C18 AIT 40-60 μ m.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H , 250 MHz ou 400 MHz), du carbone (RMN ^{13}C , 63 MHz ou 101 MHz), du fluore (RMN ^{19}F , 376 MHz) sont réalisés en solution sur un appareil Bruker Avance DPX250 (250,131 MHz) ou sur un appareil Bruker Avance II (400 MHz).

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par millions (ppm) par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutéré (CDCl_3), au signal résiduel du diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-d_6) et au signal résiduel du méthanol deutéré (MeOD).

La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singlet (s), doublet (d), doublet of doublets (dd), doublet of doublets of doublets (ddd), triplet (t), triplet of doublets (dt), quartet (q), hexuplet (h), multiplet (m). Les constantes de couplages (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre Thermo-Nicolet AVATAR 320 AEK0200713. Il s'agit d'un appareil à ATR (Attenuated Total Reflexion) doté d'un cristal en Germanium. L'échantillon est directement déposé sur le Germanium avant l'enregistrement du spectre.

Les points de fusion (Mp) sont mesurés sur un banc Kofler Wagner & Munz, Heizbank et ne sont pas corrigés.

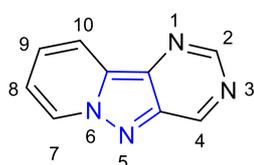
Les spectres de masse (MS) sont réalisés sur un appareil Perkin Elmer Sciex de type API 300. Les échantillons sont préalablement solubilisés dans une solution de chloroforme ou méthanol, puis sont ionisés par la technique du spray ionique.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

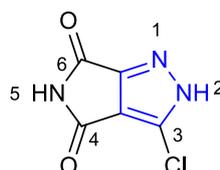
Les spectres de masse haute résolution (HRMS) sont réalisés sur un spectromètre de masse de type Bruker maXis au sein de la plateforme « Fédération de Recherche » entre l'ICOA et le CBM (FR2708).

Nomenclature des composés :

Nous avons adopté, pour la partie expérimentale, une nomenclature de l'IUPAC (ChemDraw) en considérant que le squelette fondamental est le noyau hétérocyclique et le reste comme des substituants. La numérotation des protons et des carbones adoptés est précisée dans la figure ci-après :



pyrido[1', 2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine



pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole



pyrazolo[5,1-*b*]thiazole

Figure 36 : Nomenclature et numérotation adoptée pour la partie expérimentale.

2. Modes opératoires généraux et caractérisations structurales

General procedure A for the direct arylation *via* C-OH bond activation:

In a sealed tube of 10 mL, a solution of **7** (100 mg, 0.43 mmol) in dioxane (4 mL) was degassed by argon bubbling for 10 min, then PyBroP (240 mg, 0.51 mmol, 1.2 equiv.) and Et₃N (1.29 mmol, 0.17 mL, 3.0 equiv.) were added successively. After 18 h at 80 °C, the reaction mixture was cooled and a solution containing the required (Het)arylboronic acid (2.0 equiv.), Na₂CO₃ (5.0 equiv.) and PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (10 mol%) in H₂O (1 mL) was added. The sealed tube was stirred and heated at 110 °C for 24 h. After cooling at r.t. the volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude material diluted in CH₂Cl₂ (20 mL). The organic layers were washed with water (10 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel to give the desired mono-arylated compounds.

General procedure B for C-2 Liebeskind–Srogl cross-coupling reaction:

Compound **8**, **9** or **12** (0.15 mmol), aryl boronic acid (1.5 equiv.), Cu(I) thiophene-2-carboxylate (CuTc) (3.0 equiv.), and Pd(PPh₃)₄ (10 mol%) were dissolved in anhydrous THF (5 mL) under argon in a microwave sealed vial. The reaction mixture was irradiated under microwave at 100 °C for 1h30. After cooling, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was diluted in an aq. satd. NaHCO₃ solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL), dried with anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired compounds.

General procedure C for the O-Alkylation of 5H-Pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6-one **125 in C-6 position.**

To a solution of 5H-Pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6-one **125** (1.0 eq.) in DMF (5 mL) was added cesium carbonate (2.0 eq.) then corresponding halogenated derivative (2.0 eq.) was introduced portion wise. The reaction was warmed at room temperature and stirred for 1 h. After this time, water (10 mL) was added, and the solution diluted with mixed solvent of EtOAc/Et₂O (1/1). The phase was separated, aqueous phase extracted with mixed solvent of EtOAc/Et₂O (1/1) (2x20 mL), and combined organic phases were washed with water (50 mL), brine (50 mL) and dried over MgSO₄. After being concentrated under vacuum, the residue was purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure D for the Halogenation of 6-methoxy-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole **126 in C-7 position:**

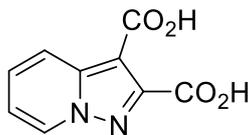
Corresponding 6-methoxy-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole **126** (1.0 eq.) was dissolved in dry THF then *N*-halogénosuccinimide (1.1 eq.) was added. After 6 h stirring at room temperature away from light, the mixture was diluted with water then extracted twice with ethyl acetate. Combined organic phases were washed with a 10 % aqueous solution of sodium thiosulfate, and twice with brine. The solution was dried over MgSO₄, filtered, concentrated under reduced pressure, and then the residue was purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure E for the Suzuki-Miyaura cross-coupling:

A solution of 2,7-Dibromo-6-methoxy-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole **135** (1.0 eq.), potassium carbonate 1M aqueous solution (2.0 eq.), and boronic acid (1.5 eq.) in 1,4-dioxane (3 mL for 50 mg) was degassed by argon bubbling for 15 min. Homemade Pd(PPh₃)₄ (0.1 eq.) was added and the mixture was heated at 90 °C for 1 h under microwave irradiations. The reaction mixture was then diluted in dichloromethane, dried over MgSO₄, filtered and purified by flash chromatography on silica gel.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2,3-dicarboxylic acid (**1**)



Chemical Formula: C₉H₆N₂O₄
Exact Mass: 206,03

To a mixture of dimethyl pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2,3-dicarboxylate (1.0 g, 4.3 mmol) in methanol (25 mL) was added a solution of NaOH 2 M in water (5.0 equiv.) and the mixture was refluxed for 1 h. The solvent was evaporated and the obtained residue was neutralized with an aqueous solution of 12 N HCl. After filtration, the precipitate obtained was washed with water (50 mL), and dried, to give **1** as a white solid (880 mg, quantitative).

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.7 (CO), 164.6 (CO), 148.2 (Cq), 141.5 (Cq), 130.4 (CH), 129.4 (CH), 119.7 (CH), 116.2 (CH), 102.5 (Cq).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) *v*: 3475, 3341, 1697, 1506, 782.

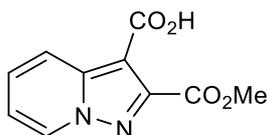
HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₉H₇N₂O₄: 207.0400, found: 207.0400.

R_f = 0.1 (EtOAc:PE, 9:1).

M.p: 216-218 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

2-(Methoxycarbonyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carboxylic acid (**2**)



Chemical Formula: C₁₀H₈N₂O₄

Exact Mass: 220,05

To a solution of **1** (0.5 g, 2.43 mmol) in DMSO/MeOH, (1/1, 10 mL) was gradually added a SOCl₂ solution (0.193 mL, 2.67 mmol, 1.1 equiv) in methanol (10 mL) and the mixture was stirred at reflux for 72 h. The volatiles were evaporated and 15 mL of water were added. The resulting precipitate was filtered, then washed with water (3 x 25 mL) and dried to give **2** as white solid (0.41 g, 77%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.2 (CO), 163.3 (CO), 147.9 (Cq), 140.8 (Cq), 130.3 (CH), 129.4 (CH), 119.3 (CH), 116.1 (CH), 102.4 (Cq), 53.3 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3012, 2744, 1730, 1440, 771.

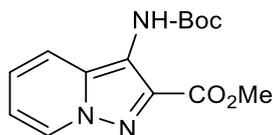
HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₉N₂O₄: 221.0553, found: 221.0556.

R_f = 0.3 (EtOAc:PE, 9:1).

M.p: 214-216 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Methyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2-carboxylate (**3**)



Chemical Formula: C₁₄H₁₇N₃O₄

Exact Mass: 291,12

To a mixture of **2** (1.0 g, 4.5 mmol) in THF (15 mL) at -10 °C, was added triethylamine (597 mg, 0.82 mL, 5.9 mmol, 1.3 equiv.) and the mixture was stirred for 5 min. Ethyl chloroformate (739 mg, 6.8 mmol, 1.5 equiv.) was then added and the mixture was stirred for 1.5 h at -10 °C. A solution of NaN₃ (0.501 g, 7.7 mmol, 1.7 equiv.) in water (2 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 1.5 h at r.t. After filtration and evaporation, (15 mL) of water was added, and then the mixture was extracted with ethyl acetate (3 × 20 mL). After evaporation of the solvent, *tert*-butanol (20 mL) was added and the mixture was refluxed for 6 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The product was purified by column flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 3/7); to give **3** as a white solid (0.85 g, 65%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (s, NH), 7.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃): δ 164.1 (CO), 153.0 (CO), 132.5 (Cq), 128.1 (CH), 121.8 (CH), 121.7 (CH), 116.3 (Cq), 114.8 (CH), 99.8 (Cq), 80.8 (CO), 52.2 (OCH₃), 28.7 (3CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) *v*: 3412, 3090, 2975, 1542, 782.

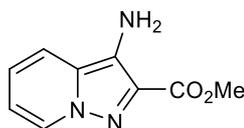
HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₈N₃O₄: 292.1293, found: 292.1291.

R_f = 0.5 (EtOAc:PE, 4:6).

M.p: 183-185 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Methyl 3-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2-carboxylate (**4**)



Chemical Formula: C₉H₉N₃O₂

Exact Mass: 191,07

A solution of 3-*N*-Boc-aminoester **3** (0.5 g, 1.071 mmol) in a mixture of CH₂Cl₂/TFA (2/1, 15 mL) was stirred at r.t. for 4 h. After complete disappearance of the starting material, the volatiles were removed in vacuo then an aq. satd. Solution of K₂CO₃ (10 mL) was slowly added. The residue was extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude material was purified by column chromatography (EtOAc/petroleum ether, 3/7) to give **4** as a yellow solid in quantitative manner.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.0 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 164.6 (CO), 130.0 (Cq), 129.1 (Cq), 128.1 (CH), 126.0 (Cq), 119.8 (CH), 117.5 (CH), 114.8 (CH), 51.9 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) *v*: 3404, 3286, 1696, 1127, 910, 716.

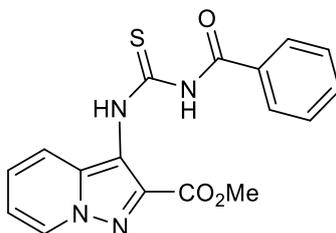
HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₉H₁₀N₃O₂: 192.0765, found: 192.0767.

R_f = 0.4 (EtOAc: PE, 5:5).

M.p: 184-186 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Methyl 3-(3-phenylthioureido)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2-carboxylate (**5**)



Chemical Formula: C₁₇H₁₄N₄O₃S

Exact Mass: 354,08

To a solution of the amine **4** (85 mg, 0.44 mmol, 1.0 equiv.) in chloroform (5 mL) was added benzoyl isothiocyanate (87 mg, 0.53 mmol, 1.2 equiv.) and the mixture was stirred at r.t. for 12 h. After evaporating the solvent, the crude material was purified by column chromatography on silica gel, (EtOAc/PE, 2/8) to give the desired product **5** as a yellow solid (125 mg, 80%).

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.49 (s, 1NH), 11.79 (s, 1NH), 8.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.3 (CO), 172.6 (CS), 168.8 (CO), 162.3 (Cq), 137.9 (Cq), 135.8 (Cq), 133.7 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (2xCH), 129.0 (2xCH), 124.7 (CH), 119.7 (CH), 115.7 (CH), 113.1 (Cq), 52 (OCH₃).

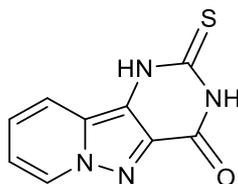
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3248, 3033, 1722, 1522, 1190, 750, 668.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₅N₄O₃S: 355.0862, found:355.0859.

M.p: 216-218 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

2-Thioxo-2,3-dihydropyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-4(1*H*)-one (6)



Chemical Formula: C₉H₆N₄OS

Exact Mass: 218,03

To a solution of **5** (137 mg, 0.39 mmol) in ethanol (10 mL) was added a solution of sodium ethoxide (28.9 mg, 0.425 mmol, 1.1 equiv.). The reaction mixture was refluxed for 8 h. After evaporating the solvent, a mixture of water/acetic acid (4/1) was added. The obtained precipitate was filtered, washed with diethyl ether (2 × 20 mL) and the product **6** was obtained as a white solid (65 mg, 76%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.26 (s, NH), 12.40 (s, NH), 8.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172.9 (CO), 156.1 (CS), 132.9 (Cq), 129.6 (CH), 127.4 (Cq), 124.3 (CH), 120.8 (Cq), 119.1 (CH), 117.5 (CH).

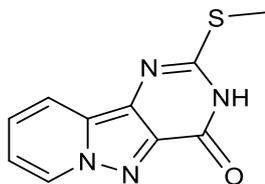
IR (ATR diamond, cm⁻¹) *v*: 3212, 2920, 1586, 1362, 839, 785.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₉H₇N₄OS: 219.0332, found: 219.0335.

M.p: 314-316 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

2-(Methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one (7)



Chemical Formula: C₁₀H₈N₄OS
Exact Mass: 232,04

To a solution of **6** (0.51 g, 2.33 mmol) in 10 mL of DMSO and 20 mL of ethanol was added NaOH (93 mg, 2.33 mmol, 1.0 equiv.). Iodomethane was slowly added (0.143 mL, 2.33 mmol, 1.0 equiv.) and the reaction was stirred at r.t. during 2 h. Then, the volatiles were evaporated and water (20 mL) was added. The resulting precipitate was filtered, washed with water (2 × 20 mL) and dried to give **7** as a yellow solid (461 mg, 85%).

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.52 (s, NH), 8.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.1 (CO), 152.7 (Cq), 135.2 (Cq), 133.5 (Cq), 130.6 (Cq), 129.8 (CH), 124.4 (CH), 118.6 (CH), 117.7 (CH), 13.5 (SCH₃).

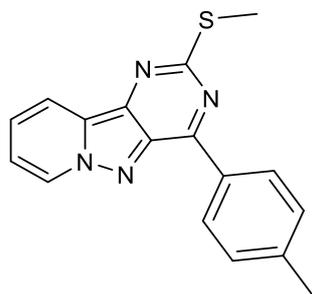
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3232, 2927, 1596, 1365, 859, 775.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₉N₄OS: 233.0489, found: 233.0491.

M.p: 302-304 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

2-(Methylthio)-4-(p-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidine (8)



Chemical Formula: C₁₇H₁₄N₄S
Exact Mass: 306,09

Using p-tolylboronic acid as coupling reagent and following the general procedure A, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 0.5/9.5) to afford **8** as a yellow solid in a 85% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85-8.79 (m, 3H), 8.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.5 (Cq), 154.7 (Cq), 142.1 (Cq), 138.4 (Cq), 136.9 (Cq), 133.5 (Cq), 133.3 (Cq), 130.3 (2 x CH), 129.5 (2 x CH), 128.9 (CH), 123.0 (CH), 119.7 (CH), 119.2 (CH), 21.85 (CH₃), 14.9 (SCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 2922, 1635, 1577, 1528, 1435, 1240, 1184, 1002, 799, 752, 634.

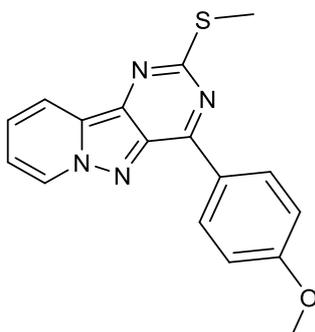
HRMS: m/z [M+H]⁺ mass calculated for C₁₇H₁₅N₄S: 307.1013, found: 307.1011.

Rf= 0.5 (EtOAc:PE, 0.5:9.5).

M.p: 206-208 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

4-(4-Methoxyphenyl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidine (9)



Chemical Formula: C₁₇H₁₄N₄OS
Exact Mass: 322,09

Using 4-methoxyphenylboronic acid as coupling reagent and following the general procedure A, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE, 0.5/9.5) to afford **9** as a yellow solid in a 87% yield.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 8.93 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 8.77 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.3 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.5 (Cq), 162.3 (Cq), 154.1 (Cq), 138.1 (Cq), 136.7 (Cq), 133.3 (Cq), 132.0 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 122.8 (CH), 119.6 (CH), 119.0 (CH), 114.1 (2 x CH), 55.4 (OCH₃), 14.8 (SCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2924, 2866, 1728, 1433, 1272, 1122 844, 635.

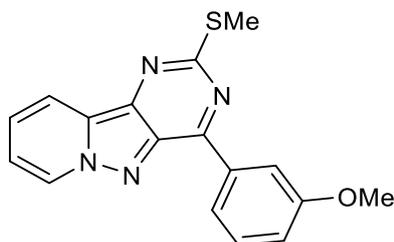
HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₅N₄OS: 323.0959, found: 323.0961.

R_f = 0.5 (EtOAc:PE, 0.5:9.5).

M.p: 188-190°C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

4-(3-Methoxyphenyl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidine (10)



Chemical Formula: C₁₇H₁₄N₄OS
Exact Mass: 322,09

Using 3-methoxyphenylboronic acid as coupling reagent and following the general procedure A, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 5/5) to afford **10** as a yellow solid in a 67% yield.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 8.82 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.51 – 8.47 (m, 1H), 8.40 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 15.2, 7.8 Hz, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.79 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.3 (Cq), 159.9 (Cq), 154.2 (Cq), 138.6 (Cq), 137.3 (Cq), 136.7 (Cq), 133.3 (Cq), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 123.1 (CH), 123.0 (CH), 119.6 (CH), 119.3 (CH), 117.7 (CH), 114.8 (CH), 55.5 (OCH₃), 14.9 (SCH₃);

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2919, 2851, 1737, 1635, 1495, 1132, 844, 628.

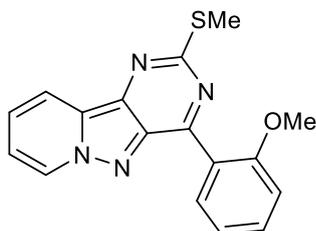
HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₅N₄OS: 323.0960, found: 323.0961.

R_f = 0.4 (EtOAc:PE, 5:5).

M.p: 154-156 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

4-(2-Methoxyphenyl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidine (**11**)



Chemical Formula: C₁₇H₁₄N₄OS

Exact Mass: 322.09

Using 2-methoxyphenylboronic acid as coupling reagent and following the general procedure A, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 4/6) to afford **11** as a yellow solid in a 20% yield.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.5 (Cq), 157.9 (Cq), 157.0 (Cq), 137.8 (Cq), 137.0 (Cq), 133.5 (Cq), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 128.7 (CH), 125.5 (Cq), 122.6 (CH), 120.8 (CH), 119.5 (CH), 118.9 (CH), 112.2 (CH), 56.0 (OCH₃), 14.8 (SCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3077, 2920, 1600, 1431, 1157, 878, 636.

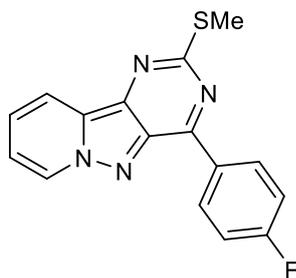
HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₅N₄OS: 323.0959, found: 323.0961.

R_f = 0.3 (EtOAc:PE, 4:6).

M.p: 194-196 °C

PARTIE EXPÉRIMENTALE

4-(4-Fluorophenyl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidine(12)



Chemical Formula: C₁₆H₁₁FN₄S
Exact Mass: 310,07

Using 4-fluorophenylboronic acid as coupling reagent and following the general procedure A, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 1/9) to afford **12** as a yellow solid in a 90% yield.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 8.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.20 (m, 4H), 2.78 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 164.9 (d, J = 254.5 Hz, Cq), 162.4 (Cq), 153.2 (Cq), 138.5 (Cq), 138.5 (Cq), 136.6 (Cq), 133.4 (Cq), 132.4 (d, J = 8.7 Hz, 2 \times CH), 128.7 (CH), 123.1 (CH), 119.5 (d, J = 33.8 Hz, 2 \times CH), 115.8 (CH), 115.6 (CH), 14.6 (SCH₃)

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3095, 2920, 2849, 1635, 1556, 1420, 1210, 880, 749, 640, 524.

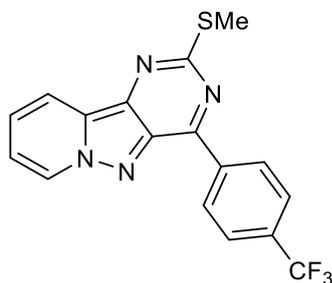
HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₂FN₄S: 311.0762, found: 311.0761.

R_f = 0.6 (EtOAc:PE, 1:9).

M.p: 140-142 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

2-(Methylthio) 4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine (13)



Chemical Formula: C₁₇H₁₁F₃N₄S
Exact Mass: 360,07

Using 4-trifluoromethylphenyl boronic acid as coupling reagent and following the general procedure A, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 0.5/9.5) to afford **13** as a yellow solid in a 70% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.4 (Cq), 152.6 (Cq), 139.1 (q, *J* = 1.4 Hz, Cq), 139.0 (Cq), 136.7 (Cq), 133.4 (Cq), 132.7 (q, *J* = 33.0 Hz, Cq), 132.5 (Cq), 130.4 (2 × CH), 128.8 (CH), 125.4 (q, *J* = 3.7 Hz, 2 × CH), 123.4 (CH), 119.7 (CH), 119.6 (CH), 14.7 (SCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3076, 1643, 1541, 1466, 1255, 1230, 1086, 857, 753, 620;

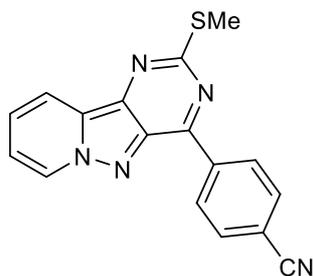
HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₂F₃N₄S: 361.0730, found: 361.0729.

R_f = 0.6 (EtOAc:PE, 0.5:9.5).

M.p: 184-186 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

4-(2-Methylthiopyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-4-yl)benzonitrile (**14**)



Chemical Formula: C₁₇H₁₁N₅S

Exact Mass: 317,07

Using 4-cyanophenylboronic acid as coupling reagent and following the general procedure A, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 2/8) to afford **14** as a yellow solid in a 58% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.85 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 6.9, 1H), 7.43 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H).
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.4 (Cq), 151.7 (Cq), 139.9 (Cq), 139.3 (Cq), 136.5 (Cq), 133.5(Cq), 132.3 (2 x CH), 130.5 (2 x CH), 128.8 (CH), 123.6 (CH), 119.9 (CH), 119.8 (CH), 118.7 (Cq), 114.4 (Cq), 14.8 (SCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2921, 2223, 1731, 1548, 1494, 1255, 1275, 1018, 877, 748, 631.

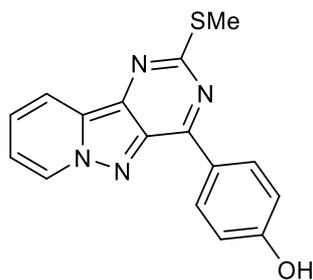
HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₂N₅S: 318.0808, found: 318.0807.

R_f = 0.76 (EtOAc:PE, 2:8).

M.p: 230-232 °C

PARTIE EXPÉRIMENTALE

4-(*p*-Hydroxyphenyl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine (**15**)



Chemical Formula: C₁₆H₁₂N₄OS

Exact Mass: 308,07

Using 4-hydroxyphenylboronic acid as coupling reagent and following the general procedure A, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 3/7) to afford **15** as a yellow solid in a 45% yield.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 9.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.5 (Cq), 151.8 (Cq), 139.9 (Cq), 136.5 (Cq), 133.9 (Cq), 132.3 (2 x CH), 130.5 (2 x CH), 128.8 (CH), 123.6 (CH), 119.9 (CH), 119.8 (CH), 118.7 (Cq), 114.6 (Cq), 14.8 (SCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3100, 2928, 2214, 1607, 1550, 1494, 1274, 1128, 1021, 877, 748, 631.

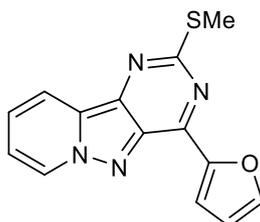
HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₃N₄OS: 309.0805, measured mass: 309.0804.

R_f = 0.4 (EtOAc:PE, 2:8).

M.p: 254-256 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

4-(Furan-2-yl)-2-(methylthio)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidine (16)



Chemical Formula: C₁₄H₁₀N₄OS
Exact Mass: 282,06

Using 2-furanylboronic acid as coupling reagent and following the general procedure A, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE, 4/6) to afford **16** as a green solid in a 74% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 4.4, 2.8 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.6 (Cq), 149.7 (Cq), 146.6 (CH), 145.2 (Cq), 137.7 (Cq), 134.4 (Cq), 133.6 (Cq), 128.9 (CH), 123.2 (CH), 119.5 (CH), 119.1 (2 x CH), 112.8 (CH), 14.7 (SCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2917, 2849, 1737, 1523, 1497, 1233, 1165, 1018, 885, 747, 516. μ

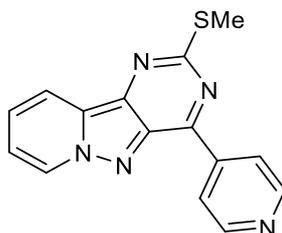
HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₁N₄OS: 283.0649, found : 283.0648.

R_f = 0.6 (EtOAc:PE, 3:7).

M.p: 190-192 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

2-(Methylthio)-4-(pyridinyl-4-yl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-d]pyrimidine (**17**)



Chemical Formula: C₁₅H₁₁N₅S
Exact Mass: 293,07

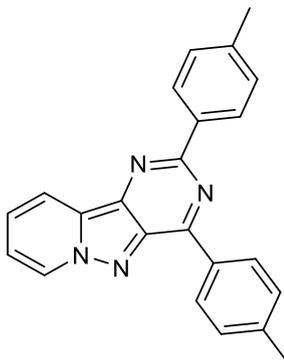
Using 4-pyridinylboronic acid as coupling reagent and following the general procedure A, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE, 6/4) to afford **17** as a red solid in traces.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₂N₅S: 294.0806, found: 294.0807.

R_f = 0.1 (EtOAc:PE, 5:5).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

2,4-Di-*p*-tolylpyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine (18)



Chemical Formula: C₂₃H₁₈N₄
Exact Mass: 350,15

Starting from 10, using *p*-tolylboronic acid as coupling reagent and following the general procedure B, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 1/9) to afford **18** as a yellow solid in a 78% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.37 – 7.29 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 156.5 (Cq), 153.9 (Cq), 141.5 (Cq), 139.5 (Cq), 138.2 (Cq), 137.5 (Cq), 136.3 (Cq), 134.8 (Cq), 134.0 (Cq), 130.0 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 128.9 (CH), 128.0 (2 x CH), 123.2 (CH), 119.7 (CH), 119.2 (CH), 21.7 (CH₃), 21.5 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2922, 2851, 1704, 1524, 1495, 1134, 1017, 834, 746.

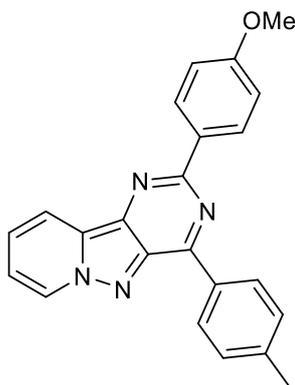
HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₁₉N₄: 351.1525, found: 351.1524.

R_f = 0.7 (EtOAc:PE, 2:8).

M.p: 176-178 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

(2-(4-Methoxyphenyl)-4-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine (19)



Chemical Formula: C₂₃H₁₈N₄O
Exact Mass: 366,15

Starting from **8**, using 4-methoxyphenylboronic acid as coupling reagent and following the General procedure B, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 1/9) to afford **19** as a orange solid in a 75% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.88 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 161.0 (Cq), 156.4 (Cq), 154.0 (Cq), 141.5 (Cq), 138.2 (Cq), 137.4 (Cq), 134.7 (Cq), 134.0 (Cq), 131.9 (Cq), 130.0 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 128.9 (CH), 123.1(CH), 119.7 (CH), 119.2 (CH), 113.9 (2 x CH), 55.4 (OCH₃), 21.7 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2921, 2851, 1608, 1524, 1495, 1234, 1024, 750.

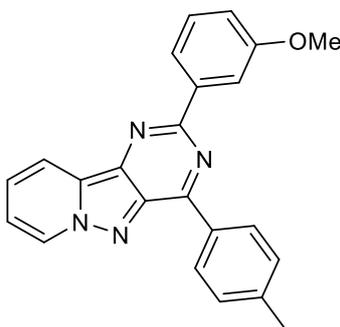
HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₁₉N₄O: 367.1554, found: 367.1553.

R_f= 0.6 (EtOAc:PE, 1.5:8.5).

M.p: 202-204 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

2-(3-Methoxyphenyl)-4-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine (20)



Chemical Formula: C₂₃H₁₈N₄O

Exact Mass: 366,15

Starting from **8**, using 3-methoxyphenylboronic acid as coupling reagent and following the General procedure B, the crude product was purified by purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 3/7) to afford **20** as a yellow solid in a 48% yield.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.53-7.34 (m, 5H), 7.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 159.9 (Cq), 156.1 (Cq), 153.9 (Cq), 141.6 (Cq), 140.5 (Cq), 138.2 (Cq), 137.6 (Cq), 137.6 (Cq), 134.9 (Cq), 130.0 (2 x CH), 129.5 (CH), 129.4 (2 x CH), 129.0 (CH), 123.4 (CH), 120.7 (CH), 119.7 (CH), 119.3 (CH), 115.6 (CH), 113.1 (CH), 55.5 (OCH₃), 21.7 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2922, 2801, 1722, 1584, 1486, 1240, 1036, 745.

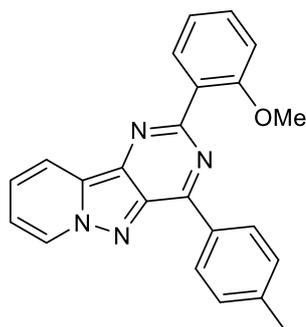
HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₁₉N₄O: 367.1554, found: 367.1553.

R_f = 0.5 (EtOAc:PE, 5:5).

M.p: 130-132 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

2-(2-Methoxyphenyl)-4-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine (21)



Chemical Formula: C₂₃H₁₈N₄O
Exact Mass: 366,15

Starting from **8**, using 2-methoxyphenylboronic acid as coupling reagent and following the General procedure B, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 4/6) to afford **21** as a yellow solid in a 25% yield.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 8.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52-7.35 (m, 5H), 7.17-7.08 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 157.9 (Cq), 157.3 (Cq), 154.2 (Cq), 141.5 (Cq), 137.8 (Cq), 137.1 (Cq), 134.8 (Cq), 133.9 (Cq), 132.1 (Cq), 130.1 (CH), 130.1 (2 x CH), 129.9 (CH), 129.4 (2 x CH), 128.9 (CH), 123.3 (CH), 120.8 (CH), 119.8 (CH), 119.2 (CH), 112.5 (CH), 56.2 (OCH₃), 21.7 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3068, 2923, 2836, 2211, 1636, 1543, 1188, 935, 736.

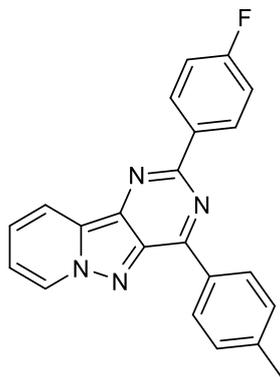
HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₁₉N₄O: 367.1554, found: 367.1553.

R_f = 0.5 (EtOAc:PE, 6:4).

M.p: 160-162 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

2-(4-Fluorophenyl)-4-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine (**22**)



Chemical Formula: C₂₂H₁₅FN₄
Exact Mass: 354,13

Starting from **8**, using 4-fluorophenylboronic acid as coupling reagent and following the General procedure B, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 1/9) to afford **22** as a yellow solid in a 85% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 164.0 (d, *J* = 251.8 Hz, Cq), 155.5 (Cq), 153.9 (Cq), 141.7 (Cq), 138.1 (Cq), 137.4 (Cq), 135.2 (d, *J* = 2.9 Hz, Cq), 134.7 (Cq), 133.8 (Cq), 130.0 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 x CH), 130.0 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 129.0 (CH), 123.3 (CH), 119.5 (d, *J* = 28.9 Hz, 2 x CH), 115.4 (CH), 115.2 (CH), 21.7 (CH₃)

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 3061, 2920, 1524, 1493, 1427, 1375, 1208, 1135, 748.

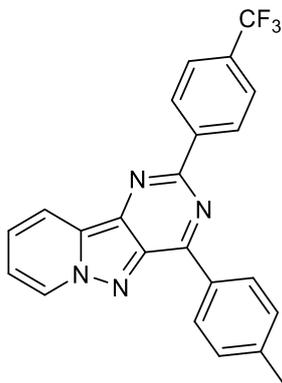
HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₁₆FN₄: 355.1355, found: 355.1353.

R_f= 0.6 (EtOAc:PE, 1.5:8.5).

M.p: 156-158 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

2-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)-4-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine (**23**)



Chemical Formula: C₂₃H₁₅F₃N₄
Exact Mass: 404,12

Starting from **8**, using 4-trifluoromethylphenylboronic acid as coupling reagent and following the General procedure B, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 1/9) to afford **23** as a yellow solid in a 60% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 154.6 (Cq), 153.8 (Cq), 142.3 (q, J = 1.3 Hz, Cq), 141.8 (Cq), 138.1 (Cq), 137.5 (Cq), 134.9 (Cq), 133.6 (Cq), 130.8 (Cq), 130.0 (2 \times CH), 129.3 (q, J = 251.3, CF₃), 129.4 (2 \times CH), 129.0 (CH), 128.2 (2 \times CH), 125.3 (q, J = 3.8 Hz, 2 \times CH), 123.7 (CH), 119.6 (CH), 119.5 (CH), 21.7 (CH₃)

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2953, 2924, 2852, 1615, 1527, 1508, 1429, 1355, 1295, 1177, 797, 736.

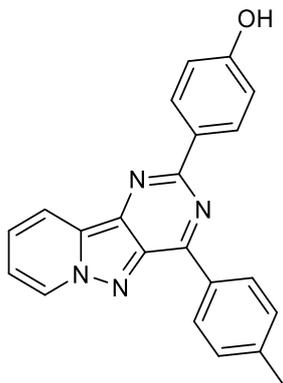
HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₁₆F₃N₄: 405.1320, found: 405.1321.

R_f = 0.7 (EtOAc:PE, 2: 8).

M.p: 174-176 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

2-(*p*-Hydroxyphenyl)-4-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine (**24**)



Chemical Formula: C₂₂H₁₆N₄O

Exact Mass: 352,13

Starting from **8**, using 4-hydroxyphenylboronic acid as coupling reagent and following the General procedure B, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 2.5/7.5) to afford **24** as a yellow solid in a 40% yield.

¹H NMR (250 MHz, Acetone-*d*₆): δ 9.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 8.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 159.2 (Cq), 155.9 (Cq), 153.0 (Cq), 141.6 (Cq), 138.2 (Cq), 136.9 (Cq), 134.5 (Cq), 134.1 (Cq), 130.6 (Cq), 129.9 (2 x CH), 129.5 (2 x CH), 129.3 (CH), 129.2 (2 x CH), 124.0 (CH), 120.0 (CH), 119.1 (CH), 115.2 (2 x CH), 20.7 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3108, 2923, 2215, 1615, 1547, 1508, 1429, 1355, 1293, 1157, 787, 746.

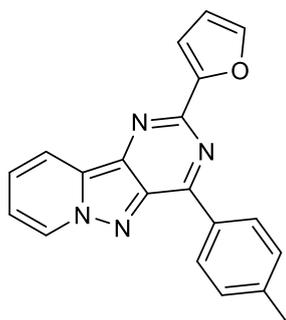
HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₁₇N₄O: 353.1397, found: 353.1396.

R_f = 0.4 (EtOAc:PE, 3:7).

M.p: 182-184 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

2-(Furan-2-yl)-4-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine (25)



Chemical Formula: C₂₀H₁₄N₄O
Exact Mass: 326,12

Starting from **8**, using 2-furanylboronic acid as coupling reagent and following the general procedure B, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 2/8) to afford **25** as a yellow solid in a 60% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 154.6 (Cq), 153.6 (Cq), 150.1 (Cq), 144.2 (CH), 141.8 (Cq), 137.4 (Cq), 137.3 (Cq), 134.6 (Cq), 133.4 (Cq), 130.0 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 128.9 (CH), 123.4 (CH), 119.8 (CH), 119.3 (CH), 112.1 (CH), 112.0 (CH), 21.7 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3542, 3100, 2922, 2852, 1715, 1525, 1508, 1356, 1275, 1182, 783, 753, 612.

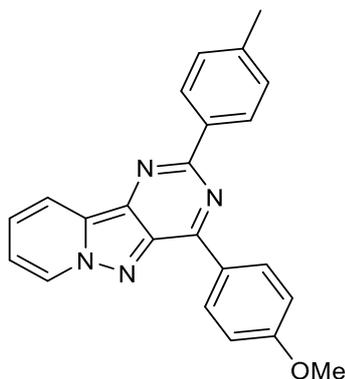
HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₅N₄O: 327.1241, found: 327.1240.

R_f = 0.6 (EtOAc:PE, 3:7).

M.p: 146-148 °C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

4-(4-Methoxyphenyl)-2-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine (27)



Chemical Formula: C₂₃H₁₈N₄O
Exact Mass: 366,15

Starting from **9**, using *p*-tolylboronic acid as coupling reagent and following the general procedure **B**, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 3/7) to afford **27** as a yellow solid in a 86% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.55–7.39 (m, 3 H), 7.38–7.26 (m, 1 H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 164.45 (Cq), 163.9 (Cq), 162.4 (Cq), 141.6 (Cq), 136.4 (Cq), 136.1 (Cq), 131.8 (Cq), 131.3 (2 × CH), 130.2 (CH), 130.2 (2 × CH), 129.5 (2 × CH), 126.6 (CH), 120.3 (CH), 118.4 (CH), 114.3 (2 × CH), 103.3 (Cq), 91.0 (Cq), 56.0 (OCH₃), 22.2 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3012, 1633, 1531, 1432, 1254, 1114, 1021, 804, 744.

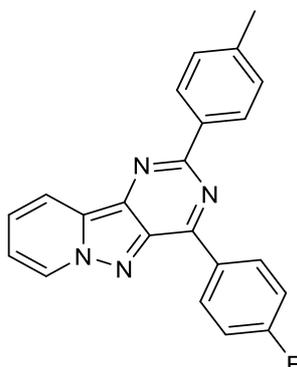
HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₁₉N₄O: 367.1553, found 367.1556.

R_f = 0.4 (EtOAc:EP, 3:7).

M.p: 210-212 °C

PARTIE EXPÉRIMENTALE

4-(4-Fluorophenyl)-2-(*p*-tolyl)pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine (**28**)



Chemical Formula: $C_{22}H_{15}FN_4$
Exact Mass: 354,13

Starting from **12**, using *p*-tolylboronic acid as coupling reagent and following the general procedure B, the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether, 2/8) to afford **28** as a yellow solid in a 53% yield.

1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 9.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 5H), 2.49 (s, 3H).

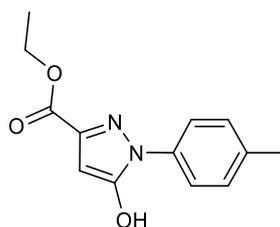
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 166.1 (Cq), 163.6 (Cq), 156.5 (Cq), 152.5 (Cq), 139.6 (Cq), 137.3 (Cq), 136.1 (Cq), 134.8 (Cq), 132.9 (d, $J = 3.0$ Hz, Cq), 132.3 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 x CH), 129.3 (2 x CH), 128.9 (CH), 127.9 (2 x CH), 123.4 (CH), 119.6 (d, $J = 32.1$ Hz, 2 x CH), 115.8 (CH), 115.5 (CH), 21.4 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3061, 2920, 1524, 1493, 1427, 1375, 1208, 1135, 748.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for $C_{22}H_{16}FN_4$: 355.1354, found: 355.1352.

R_f = 0.6 (EtOAc:EP, 2:8).

M.p: 160-162 °C.

Ethyl 5-hydroxy-1-(*p*-tolyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (29)

Chemical Formula: C₁₃H₁₄N₂O₃
Exact Mass: 246,10

To a suspension of *p*-tolylphenylhydrazine hydrochloride (5.0 g, 31.5 mmol, 1.0 equiv.) in EtOH (50 mL) was added diethyl acetylenedicarboxylate (6.05 mL, 37.83 mmol, 1.2 equiv.) and then slowly Et₃N (8.72 mL, 63.05 mmol, 2.0 equiv.). The mixture was stirred 20 h at room temperature. The solvent was removed and the residue was taken in EtOAc, the organic layer was washed with aqueous HCl 6 N. Aqueous layer was extracted twice with EtOAc, organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtrated, concentrated, and the residue was precipitated and washed with Et₂O to give the title product **29** (2.99 g, 65 %) as a white solid.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36 (s, OH), 7.19 (s, 4H), 6.20 (s, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

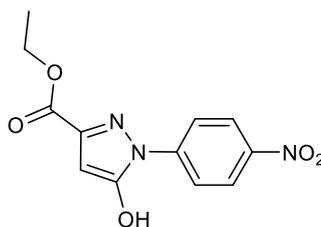
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.3 (CO), 158.9 (CO), 138.1 (Cq), 137.6 (Cq), 133.4 (Cq), 129.3 (2xCH), 125.7 (2xCH), 97.8 (CH), 61.2 (CH₂), 21.1 (CH₃), 14.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2985, 1722, 1557, 1462, 813, 764, 514.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₅N₂O₃: 247.1074, found: 247.1077.

R_f = 0.3 (EtOAc:PE, 8:2).

Mp: 194-196 °C.

Ethyl 5-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (**30**)

Chemical Formula: C₁₂H₁₁N₃O₅
Exact Mass: 277,07

To a suspension of 4-nitrophenylhydrazine (4.5 g, 29.40 mmol, 1.00 equiv.) in EtOH (50 mL) was added diethyl acetylenedicarboxylate (3.07 mL, 35.28 mmol, 1.2 equiv.) and then slowly Et₃N (8.15 mL, 58.80 mmol, 2.0 equiv.). The mixture was stirred 24 h at room temperature. The solvent was removed and the residue was taken in EtOAc, the organic layer was washed with aqueous HCl 6 N. Aqueous layer was extracted twice with EtOAc and organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtrated, concentrated and the residue was precipitated and washed with Et₂O to give the title product **30** (5.11 g, 70 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

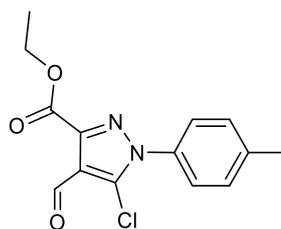
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.9 (CO), 155.1 (Cq), 145.3 (Cq), 144.1 (Cq), 143.6 (Cq), 125.2 (2xCH), 121.7 (2xCH), 90.1 (CH), 60.9 (CH₂), 14.6 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2955, 1724, 1595, 1421, 1155, 1023, 854, 767.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₂N₃O₅: 278.0768, found: 278.0771.

R_f = 0.2 (EtOAc:PE, 9:1).

Mp: 246-248 °C.

Ethyl 5-chloro-4-formyl-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate (31)Chemical Formula: C₁₄H₁₃ClN₂O₃

Exact Mass: 292,06

To a suspension of compound **29** (2.20 g, 9.01 mmol, 1.0 equiv.) in DCE (60 mL) was added DMF (2.13 mL, 34.8 mmol, 3.0 equiv.) and POCl₃ (1.51 mL, 15.76 mmol, 1.75 equiv.). The mixture was stirred and refluxed 1.5 h. After cooling, POCl₃ (3.8 mL, 39.64 mmol, 4.4 equiv.) was added a second time and stirred and refluxed 18 h. After cooling, water was added slowly and then the aqueous layer was extracted three times with DCM. Organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtrated and concentrated to give the title product **31** (2.63 g, 85 %) as a white solid.

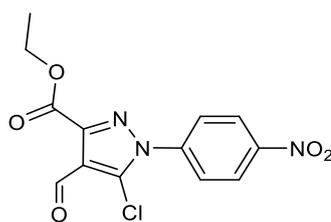
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.51 (s, 1H_{Ald}), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 185.2 (CH_{Ald}), 160.9 (CO), 144.1 (Cq), 140.4 (Cq), 134.0 (Cq), 131.8 (Cq), 129.9 (2xCH), 125.6 (2xCH), 119.4 (Cq), 62.1 (CH₂), 21.3 (CH₃), 14.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2982, 2928, 1740, 1516, 1422, 1259, 1028, 827.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₄ClN₂O₃: 293.0685, found: 293.0687.

Mp: 168-170 °C.

Ethyl 5-chloro-4-formyl-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate) (**32**)

Chemical Formula: C₁₃H₁₀ClN₃O₅
Exact Mass: 323,03

To a suspension of compound **30** (3.00 g, 10.13 mmol, 1.0 equiv.) in DCE (60 mL) was added DMF (2.4 mL, 30.39 mmol, 3.0 equiv.) and POCl₃ (1.71 mL, 17.72 mmol, 1.75 equiv.). The mixture was stirred and refluxed 1.5 h. After cooling, POCl₃ (4.27 mL, 44.57 mmol, 4.4 equiv.) was added a second time and stirred and refluxed 18 h. After cooling, water was added slowly and then the aqueous layer was extracted three times with DCM. Organics layer were combined, dried over MgSO₄, filtrated and concentrated to give the title product **32** (2.63 g, 86 %) as a white solid.

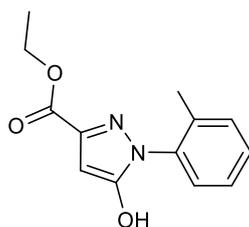
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.34 (s, H_{Ald}), 8.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 185.4 (CH_{Ald}), 160.8 (CO), 148.3 (Cq), 145.0 (Cq), 141.3 (Cq), 132.1 (Cq), 127.7 (2xCH), 125.4 (2xCH), 119.7 (Cq), 62.3 (CH₂), 14.5 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3115, 2988, 1723, 1535, 1321, 1025, 860, 687.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₁ClN₃O₅: 324.0378, found: 324.0381.

Mp: 174-176 °C.

Ethyl 5-hydroxy-1-(*o*-tolyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate (33)

Chemical Formula: C₁₃H₁₄N₂O₃
Exact Mass: 246,10

To a suspension of *o*-tolylphenylhydrazine hydrochloride (5.0 g, 31.5 mmol, 1.0 equiv.) in EtOH (50 mL) was added diethyl acetylenedicarboxylate (6.05 mL, 37.83 mmol, 1.2 equiv.) and then slowly Et₃N (8.72 mL, 63.05 mmol, 2.0 equiv.). The mixture was stirred 20 h at room temperature. The solvent was removed and the residue was taken in EtOAc, the organic layer was washed with aqueous HCl 6 N. Aqueous layer was extracted twice with EtOAc, organics layers were combined, dried over MgSO₄, filtrated, concentrated, and the residue was precipitated and washed with Et₂O to give the title product **33** (2.84 g, 37 %) as a white solid.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.67 (s, OH), 7.43-7.28 (m, 4H), 5.94 (s, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

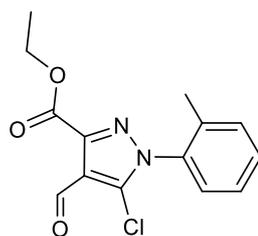
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.5 (CO), 154.1 (Cq), 142.6 (Cq), 137.1 (Cq), 135.5 (Cq), 131.1 (CH), 129.6 (CH), 128.1 (CH), 126.9 (CH), 88.3 (CH), 60.6 (CH₂), 17.6 (CH₃), 14.7 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2995, 1722, 1541, 1473, 823, 761, 513.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₅N₂O₃: 247.1074, found: 247.1077.

R_f = 0.3 (EtOAc:PE, 4:6).

Mp: 194-196 °C.

Ethyl 5-chloro-4-formyl-1-(*o*-tolyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate (**34**)

Chemical Formula: C₁₄H₁₃ClN₂O₃
Exact Mass: 292,06

To a suspension of compound **33** (2.20 g, 9.01 mmol, 1.0 equiv.) in DCE (60 mL) was added DMF (2.13 mL, 34.8 mmol, 3.0 equiv.) and POCl₃ (1.51 mL, 15.76 mmol, 1.75 equiv.). The mixture was stirred and refluxed 1.5 h. After cooling, POCl₃ (3.8 mL, 39.64 mmol, 4.4 equiv.) was added a second time and stirred and refluxed 18 h. After cooling, water was added slowly and then the aqueous layer was extracted three times with DCM. Organics layer were combined, dried over MgSO₄, filtrated and concentrated to give the title product **34** (0.263 g, 10 %) as a white solid.

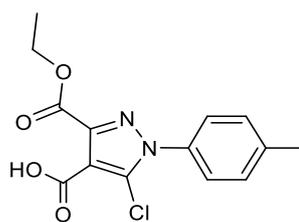
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.55 (s, 1H_{Ald}), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.50 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 185.3 (CH_{Ald}), 160.9 (CO), 144.2 (Cq), 135.8 (Cq), 135.5 (Cq), 133.1 (Cq), 131.2 (CH), 130.9 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 118.8 (Cq), 62.1 (CH₂), 17.2 (CH₃), 14.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2982, 2928, 1740, 1516, 1422, 1259, 1028, 827.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₄ClN₂O₃: 293.0685, found: 293.0687.

Mp: 168-170 °C.

5-Chloro-3-(ethoxycarbonyl)-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid (35)

Chemical Formula: C₁₄H₁₃ClN₂O₄
Exact Mass: 308,06

To a suspension of **31** (2.63 g, 9.01 mmol, 1.0 equiv.) in a mixture of *t*-BuOH/H₂O/2-methyl-2-butene (45 mL/45 mL/27 mL) was added NaH₂PO₄ (6.48 g, 54.06 mmol, 6.0 equiv.) and NaClO₂ (4.89 g, 54.06 mmol, 6.0 equiv.). The mixture was stirred 24 h at room temperature. Then the mixture was poured in a funnel with EtOAc (50 mL) and water (30 mL). Aqueous layer was extracted twice with EtOAc. Aqueous layer was acidified with HCl 12 N and the precipitate was filtrated, washed with cold water and dried with Et₂O. Organics layers were combined, dried over MgSO₄, concentrated, the residue was triturated in EtOAc (2 mL), and Petroleum Ether (30 mL) was added. The resulting precipitate was filtrated and combined with the first solid to give the title compound **35** (2.77 g, 88 %) as a white solid.

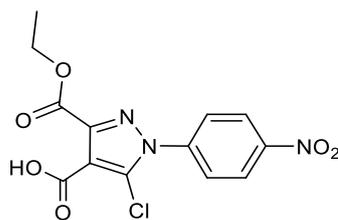
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.4 (CO), 163.1 (CO), 144.1 (Cq), 139.4 (Cq), 135.4 (Cq), 130.2 (2xCH), 126.6 (Cq), 125.9 (2xCH), 121.4 (Cq), 61.2 (CH₂), 21.2 (CH₃), 14.5 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3011, 2752, 1734, 1452, 1300, 1223, 1027, 826, 763.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₄ClN₂O₄: 309.0999, found: 309.1000.

Mp: 172-174 °C.

5-Chloro-3-(ethoxycarbonyl)-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (36)

Chemical Formula: C₁₃H₁₀ClN₃O₆
Exact Mass: 339,03

To a suspension of **32** (2.00 g, 6.22 mmol, 1.00 eq.) in a mixture of t-BuOH/H₂O/2-methyl-2-butene (45 mL/45 mL/27 mL) was added NaH₂PO₄ (4.48 g, 37.37 mmol, 6.00 eq.) and NaClO₂ (3.38 g, 37.37 mmol, 6.00 eq.). The mixture was stirred 24 h at room temperature. Then the mixture was poured in a funnel with EtOAc (50 mL) and water (30 mL). Aqueous layer was extracted twice with EtOAc. Aqueous layer was acidified with HCl 12 N and the precipitate was filtrated, washed with cold water and dried with Et₂O. Organics layer were combined, dried over MgSO₄, concentrated and the residue was triturated in EtOAc (2 mL) and Petroleum Ether (30 mL) was added. The resulting precipitate was filtrated and combined with the first solid to give the title compound **36** (1.04g, 81 %) as a white solid.

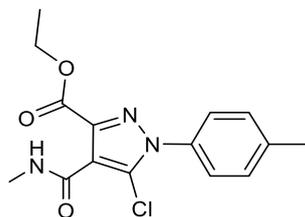
¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.9 (CO), 161.5 (CO), 148.1 (Cq), 145.5 (Cq), 141.8 (Cq), 131.1 (Cq), 127.4 (2xCH), 125.3 (2xCH), 114.2 (Cq), 62.2 (CH₂), 14.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3086, 2662, 1746, 1414, 1302, 1234, 852, 753.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₁ClN₃O₆: 340.0331, found: 340.0330.

Mp: 174-176 °C.

Ethyl 5-chloro-4-(methylcarbamoyl)-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate (**37**)

Chemical Formula: C₁₅H₁₆ClN₃O₃
Exact Mass: 321,09

To a suspension of **35** (2.00 g, 6.49 mmol, 1.00 eq.) in THF (30 mL) was added HOBt.H₂O (1.043 g, 7.78 mmol, 1.20 eq.), methylamine (3.4 mL, 6.81 mmol, 1.05 eq.) and then EDCI (1.19, 7.13 mmol, 1.10 eq.). The mixture was stirred 5 h at room temperature. Then Et₂O (40 mL) was added, the precipitate was filtered, washed with EtOAc, dried under vacuum to give **37** (1.66 g, 80 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.02 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

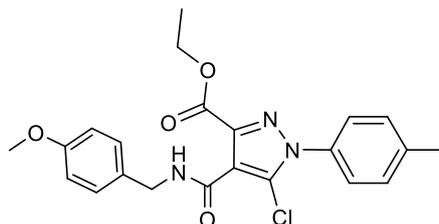
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.8 (CO), 160.9 (CO), 140.2 (Cq), 139.9 (Cq), 134.6 (Cq), 133.6 (Cq), 129.8 (2xCH), 125.9 (2xCH), 116.3 (Cq), 62.6 (CH₂), 26.2 (NCH₃), 21.3 (CH₃), 14.2 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3295, 1722, 1642, 1568, 1315, 1230, 1120, 1030, 826.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₇ClN₃O₃: 322.0958, found: 322.0952.

Mp: 190-192 °C.

Ethyl 5-chloro-4-[(4-methoxyphenyl)methylcarbamoyl]-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate (38**)**



Chemical Formula: C₂₂H₂₂ClN₃O₄
Exact Mass: 427,13

To a suspension of **35** (1.00 g, 3.25 mmol, 1.00 eq.) in THF (30 mL) was added HOBt.H₂O (0.50 g, 3.89 mmol, 1.20 eq.), 4-methoxybenzylamine (0.50 mL, 3.41 mmol, 1.05 eq.) and then EDCI (0.59 mL, 3.36 mmol, 1.10 eq.). The mixture was stirred 5 h at room temperature. Then Et₂O (40 mL) was added, the precipitate was filtered, washed with EtOAc, dried under vacuum to give **38** (0.80 g, 75 %) as a white solid.

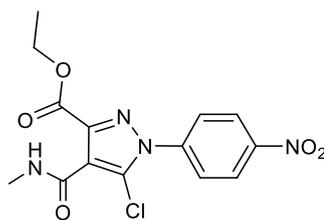
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.44 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 4H), 6.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.60 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.6 (CO), 160.0 (CO), 158.9 (Cq), 140.2 (Cq), 140.0 (Cq), 134.6 (Cq), 133.8 (Cq), 130.6 (Cq), 129.8 (2xCH), 129.2 (2xCH), 125.9 (2xCH), 116.2 (Cq), 114.0 (2xCH), 62.6 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 43.0 (NCH₂), 21.3 (CH₃), 14.2 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3557, 3304, 1721, 1636, 1302, 1255, 1041, 854, 838.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₃ClN₃O₄: 428.1369, found: 428.1371.

Mp: 168-170 °C.

Ethyl 5-chloro-4-(methylcarbamoyl)-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (**39**)

Chemical Formula: C₁₄H₁₃ClN₄O₅
Exact Mass: 352,06

To a suspension of **36** (1.00 g, 3.05 mmol, 1.00 eq.) in THF (30 mL) was added HOBT.H₂O (0.55 g, 3.65 mmol, 1.20 eq.), methylamine (1.60 mL, 3.20 mmol, 1.05 eq.) and then EDCI (0.79 mL, 4.42 mmol, 1.10 eq.). The mixture was stirred 5 h at room temperature. Then Et₂O (40 mL) was added, the precipitate was filtered, washed with EtOAc, dried under vacuum to give **39** (1.902 g, 82%) as a white solid.

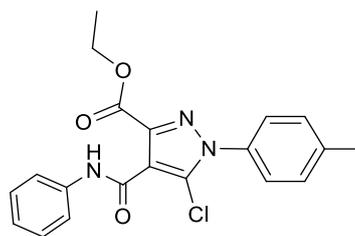
¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41-8.49 (m, 3H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.31 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160.8 (CO), 160.6 (CO), 147.9 (Cq), 142.3 (Cq), 141.9 (Cq), 128.2 (Cq), 126.9 (2xCH), 125.4 (2xCH), 120.4 (Cq), 61.7 (CH₂), 26.4 (NCH₃), 14.4 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3086, 2662, 1746, 1414, 12341, 1157, 1040, 836.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₄ClN₄O₅: 353.0645, found: 353.0647.

Mp: 156-158 °C.

Ethyl 5-chloro-4-(phenylcarbamoyl)-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate (**40**)

Chemical Formula: C₂₀H₁₈ClN₃O₃
Exact Mass: 383,10

To a suspension of **35** (1.00 g, 3.25 mmol, 1.00 eq.) in THF (30 mL) was added HOBt.H₂O (0.50 g, 3.89 mmol, 1.20 eq.), phenylamine (0.55 mL, 3.41 mmol, 1.05 eq.) and then EDCI (0.59 mL, 3.36 mmol, 1.10 eq.). The mixture was stirred 5 h at room temperature. Then Et₂O (40 mL) was added, the precipitate was filtered, washed with EtOAc, dried under vacuum to give **40** (1.1 g, 89 %) as a white solid.

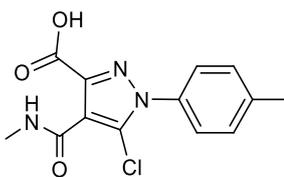
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.41 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.37 (dt, *J* = 25.0, 8.4 Hz, 6H), 7.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.54 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.4 (CO), 158.0 (CO), 140.3 (Cq), 139.6 (Cq), 138.4 (Cq), 134.7 (Cq), 134.5 (Cq), 129.9 (2xCH), 128.9 (2xCH), 126.0 (2xCH), 124.2 (CH), 120.1 (2xCH), 116.5 (Cq), 62.5 (CH₂), 21.3 (CH₃), 14.2 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3134, 3274, 1726, 1636, 1354, 1195, 1044, 879, 889.

HRMS (EI-MS): *m/z* calcd for C₂₀H₁₉ClN₃O₃: 384.1013 [M+H]⁺, found: 384.1017.

Mp : 176-178 °C.

5-Chloro-4-(methylcarbamoyl)-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid (41**)**Chemical Formula: C₁₃H₁₂ClN₃O₃

Exact Mass: 293,06

To a suspension of **37** (0.56 g, 1.75 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (10 mL) was added a KOH aqueous solution 1M (1.93 mL, 1.93 mmol, 1.1 eq.). The mixture was refluxed 1 h and after cooling, the solvent was removed partially and then poured in three volume cold water. Aqueous mixture was acidified with HCl 12N and then the precipitate was filtered off and then solubilized in EtOAc. Organic filtrate was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give the title compound **41** (0.51 g, 99 %) as a white solid.

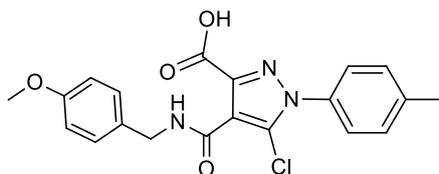
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (q, *J* = 3.9 Hz, 1NH), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.76 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.7 (CO), 161.41 (CO), 142.4 (Cq), 140.0 (Cq), 134.9 (Cq), 130.3 (2xCH), 128.3 (Cq), 126.0 (2xCH), 118.6 (Cq), 26.4 (NCH₃), 21.2 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3368, 1731, 1558, 1257, 1030, 824, 650.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₃ClN₃O₃: 294.0640, found: 294.0639.

Mp : 228-230 °C.

5-Chloro-4-((4-methoxybenzyl)carbamoyl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (42)

Chemical Formula: C₂₀H₁₈ClN₃O₄
Exact Mass: 399,10

To a suspension of **38** (1.34 g, 3.25 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (10 mL) was added a KOH aqueous solution 1M (2.83 mL, 3.57 mmol, 1.1 eq.). The mixture was refluxed 1 h and after cooling, the solvent was removed partially and then poured in three volumes cold water. Aqueous mixture was acidified with HCl 12N and then the precipitate was filtered off and then solubilized in EtOAc. Organic filtrate was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give the title compound **42** (1.19 g, 90 %) as a white solid.

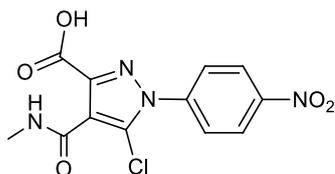
¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.11 (t, *J* = 5.3 Hz, 1NH), 7.30-735 (m, 4H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.0 (CO), 160.7 (CO), 158.60 (Cq), 139.7 (Cq), 134.7 (Cq), 134.6 (Cq), 131.9 (Cq), 130.0 (2xCH), 129.9 (Cq), 129.1 (2xCH), 126.7 (Cq), 126.6 (2xCH), 114.2 (2xCH), 55.5 (OCH₃), 42.1 (NCH₂), 21.2 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3347, 1752, 1560, 1338, 1176, 1001, 856, 765.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉ClN₃O₄: 400.1059, found: 400.1058.

Mp: 202-204 °C.

5-Chloro-4-(methylcarbamoyl)-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (43)

Chemical Formula: C₁₂H₉ClN₄O₅
Exact Mass: 324,03

To a suspension of **39** (0.470 g, 1.38 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (10 mL) was added a KOH aqueous solution 1M (1.59 mL, 1.51 mmol, 1.1 eq.). The mixture was refluxed 1 h and after cooling, the solvent was removed partially and then poured in three volumes cold water. Aqueous mixture was acidified with HCl 12N and then the precipitate was filtered off and then solubilized in EtOAc. Organic filtrate was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give the title compound **43** (0.45 g, 90 %) as a white solid.

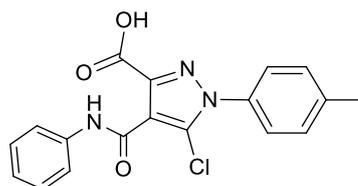
¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (q, *J* = 4.5 Hz, 1NH), 8.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.3 (CO), 161.0 (CO), 147.9 (Cq), 143.2 (Cq), 142.0 (Cq), 128.3(Cq), 126.9 (2xCH), 125.4 (2xCH), 120.0 (Cq), 26.5 (NCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3128, 2924, 1767, 1606, 1500, 1356, 1005, 606.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₀ClN₄O₅: 325.0332, found: 325.0334.

Mp: 282-264 °C.

5-Chloro-4-(phenylcarbamoyl)-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid (44**)**

Chemical Formula: C₁₈H₁₄ClN₃O₃

Exact Mass: 355,07

To a suspension of **40** (1.1 g, 2.87 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (10 mL) was added a KOH aqueous solution 1M (3.16 mL, 3.16 mmol, 1.1 eq.). The mixture was refluxed 1 h and after cooling, the solvent was removed partially and then poured in three volumes cold water. Aqueous mixture was acidified with HCl 12N and then the precipitate was filtered off and then solubilized in EtOAc. Organic filtrate was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give the title compound **44** (886 mg, 87%) as a white solid.

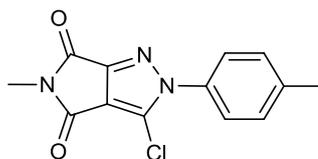
¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.6 (CO), 159.4 (CO), 142.2 (Cq), 140.1 (Cq), 139.5 (Cq), 134.9 (Cq), 130.4 (2xCH), 129.9 (2xCH), 128.4 (Cq), 125.9 (2xCH), 124.2 (CH), 119.7 (2xCH), 119.3 (Cq), 21.2 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3145, 1761, 1569, 1588, 1170, 1007, 876, 744.

HRMS (EI-MS): *m/z* calcd for C₁₈H₁₅ClN₃O₃: 356.0747 [M+H]⁺, found: 356.0749.

Mp : 218-220 °C.

3-Chloro-5-methyl-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione (45)Chemical Formula: C₁₃H₁₀ClN₃O₂

Exact Mass: 275,05

To a suspension of **41** (0.50 g, 1.7 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (10 mL) under inert gas, was added CDI (0.830 g, 5.11 mmol, 3.0 eq.). The mixture was stirred 24 h at room temperature. The solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with EP/EtOAc (9/1) as eluent to give **45** (0.403 g, 86 %) as a white solid.

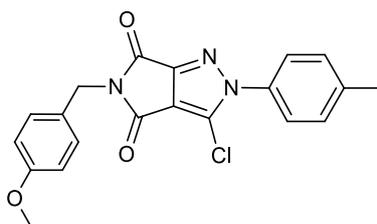
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.1 (CO), 160.5 (CO), 152.4 (Cq), 140.4 (Cq), 134.5 (Cq), 130.0 (2xCH), 125.3 (2xCH), 125.1 (Cq), 116.7 (Cq), 24.5 (NCH₃), 21.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3385, 1715, 1556, 1530, 1357, 1260, 1136, 1177.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₁ClN₃O₂: 276.0536, found: 276.0534.

Mp: 208-210 °C.

3-Chloro-5-(4-methoxybenzyl)-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione (46)

Chemical Formula: C₂₀H₁₆ClN₃O₃
Exact Mass: 381,09

To a suspension of **42** (0.4g, 1.00 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (10 mL) under inert gas, was added CDI (0.486 g, 3.00 mmol, 3.0 eq.). The mixture was stirred 24 h at room temperature. The solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with EP/EtOAc (7/3) as eluent to give **46** (0.306 g, 80 %) as a white solid.

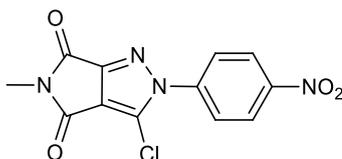
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.5 (CO), 159.9 (CO), 159.1 (Cq), 152.0 (Cq), 140.2 (Cq), 134.2 (Cq), 130.1 (2xCH), 129.8 (2xCH), 128.4 (Cq), 125.1 (2xCH), 125.0 (Cq), 116.4 (Cq), 113.8 (2xCH), 55.1 (OCH₃), 41.3 (NCH₂), 21.1 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2934, 2838, 1710, 1576, 1241, 1030, 916, 816, 760.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₇ClN₃O₃: 382.0952, found: 382.0952.

Mp: 158-160 °C.

3-Chloro-5-methyl-2-(4-nitrophenyl)pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6(2H,5H)-dione (47)Chemical Formula: C₁₂H₇ClN₄O₄

Exact Mass: 306,02

To a suspension of **43** (0.5g, 1.54 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (10 mL) under inert gas, was added CDI (0.750 g, 4.62 mmol, 3.0 eq.). The mixture was stirred 24 h at room temperature. The solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with EP/EtOAc (7/3) as eluent to give **47** (0.366 g, 84 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H).

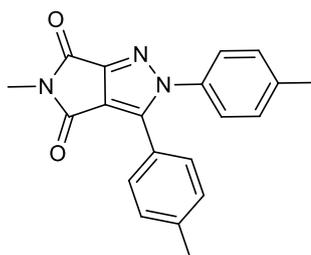
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.4 (CO), 159.7 (CO), 153.3 (Cq), 148.0 (Cq), 141.6 (Cq), 125.8 (2xCH), 125.2 (Cq), 124.9 (2xCH), 117.7 (Cq), 24.7 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3120, 3008, 1731, 1577, 1530, 1350, 982, 733, 674.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₈ClN₄O₄: 307.6605, found: 307.6610.

R_f = 0.6 (EtOAc:PE, 2.5:7.5).

Mp: 206-208 °C.

5-Methyl-2,3-di-*p*-tolylpyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione (49)

Chemical Formula: C₂₀H₁₇N₃O₂
Exact Mass: 331,13

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **45** (0.05 g, 0.18 mmol, 1.00 equiv.), *p*-tolylboronic acid (0.037 g, 0.27 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (0.075 g, 0.054, 3.0 equiv.), dry dioxane 3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.021 g, 0.018 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 2 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (1/9) as eluent to give **49** (0.048 g, 85 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

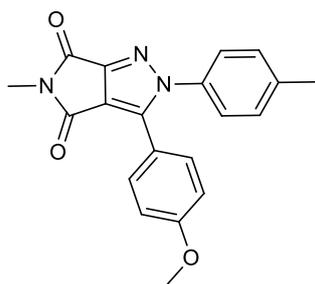
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.6 (CO), 162.11 (CO), 152.5 (Cq), 141.3 (Cq), 140.6 (Cq), 139.5 (Cq), 137.0 (Cq), 130.0 (2xCH), 129.5 (2xCH), 129.2 (2xCH), 125.6 (2xCH), 123.7 (Cq), 117.2 (Cq), 24.3 (NCH₃), 21.4 (CH₃), 21.2 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2922, 2851, 1760, 1703, 1513, 1356, 1019, 851, 793.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₈N₃O₂: 332.1397, found: 332.1393.

R_f = 0.7 (EtOAc:PE, 2:8).

M.p: 170-172 °C.

3-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione (50)

Chemical Formula: C₂₀H₁₇N₃O₃
Exact Mass: 347,13

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **45** (0.05 g, 0.18 mmol, 1.00 equiv.), 4-methoxyphenylboronic acid (0.042 g, 0.27 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (0.075 g, 0.054 mmol, 3.0 equiv.), dry dioxane 3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.021 g, 0.018 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 2 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (1/9) as eluent to give **50** (0.048 g, 79 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

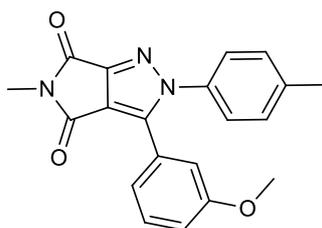
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.7 (CO), 162.1 (CO), 161.0 (Cq), 152.5 (Cq), 141.2 (Cq), 139.5 (Cq), 137.1 (Cq), 130.9 (2xCH), 130.0 (2xCH), 125.7 (2xCH), 118.8 (Cq), 116.7 (Cq), 114.2 (2xCH), 55.35 (OCH₃), 24.3 (NCH₃), 21.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2923, 2848, 1763, 1700, 1499, 990, 1180, 803, 517.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₈N₃O₃: 348.1343, found: 348.1342.

R_f = 0.6 (EtOAc:PE, 2:8).

M.p: 150-152 °C.

3-(3-Methoxyphenyl)-5-methyl-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2H,5H)-dione (51)

Chemical Formula: C₂₀H₁₇N₃O₃
Exact Mass: 347,13

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **45** (0.05 g, 0.18 mmol, 1.00 equiv.), 3-methoxyphenylboronic acid (0.042 g, 0.27 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (0.075 g, 0.054, mmol, 3.0 equiv.), dry dioxane (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.021 g, 0.018 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 2 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (1/9) as eluent to give **51** (0.046 g, 67 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.31-7.28 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

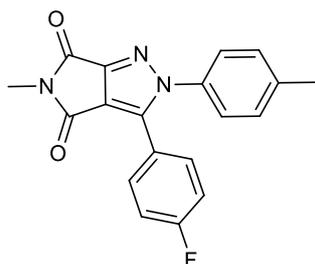
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.8 (CO), 162.3 (CO), 159.9 (Cq), 152.8 (Cq), 141.4 (Cq), 140.0 (Cq), 137.3 (Cq), 130.3 (2xCH), 130.1 (CH), 127.9 (Cq), 126.0 (2xCH), 121.7 (CH), 117.9 (Cq), 117.2 (CH), 114.5 (CH), 55.6 (OCH₃), 24.6 (NCH₃), 21.6 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2929, 2921, 1758, 1705, 1448, 1360, 962, 787, 547

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₈N₃O₃: 348.1460, found: 348.1343.

R_f = 0.5 (EtOAc:PE, 1.5:9.5).

M.p: 168-170 °C.

3-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2H,5H)-dione (53)

Chemical Formula: C₁₉H₁₄FN₃O₂
Exact Mass: 335,11

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **45** (0.05 g, 0.18 mmol, 1.00 equiv.), 4-fluorophenylboronic acid (0.038 g, 0.27 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (0.075 g, 0.054 mmol, 3.0 equiv.), dry dioxane 3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.021 g, 0.018 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 2 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (1/9) as eluent to give **53** (0.038 g, 65 %) as a white solid.

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.22 - 7.24 (m, 4H), 7.12 - 6.97 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

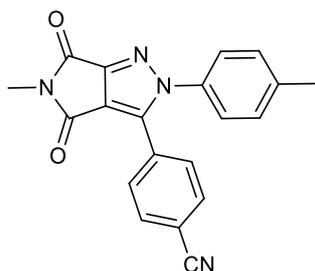
¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.49 (d, *J* = 252.5 Hz, Cq), 162.4 (CO), 161.9 (CO), 152.5 (Cq), 140.0 (Cq), 139.8 (Cq), 136.7 (Cq), 131.5 (d, *J* = 8.7 Hz, 2xCH), 130.1 (2xCH), 125.6 (2xCH), 122.7 (d, *J* = 3.5 Hz, Cq), 117.5 (Cq), 116.1 (d, *J* = 22.1 Hz, 2xCH), 24.3 (NCH₃), 21.2 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2924, 2920, 1767, 1710, 1448, 1356, 1107, 879, 643, 532.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₅FN₃O₂: 336.1144, found: 336.1142.

R_f = 0.7 (EtOAc:PE, 2:8).

M.p: 178-180 °C.

3-(4-Cyanophenyl)-5-methyl-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione (54)

Chemical Formula: C₂₀H₁₄N₄O₂
Exact Mass: 342,11

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **45** (0.050 g, 0.18 mmol, 1.00 equiv.), 4-cyanophenylboronic acid (0.053 g, 0.27 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (0.075 g, 0.054 mmol, 3.0 equiv.), dry dioxane 3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.021 g, 0.018 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 2 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (1/9) as eluent to give **54** (0.035 g, 60 %) as a white solid.

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

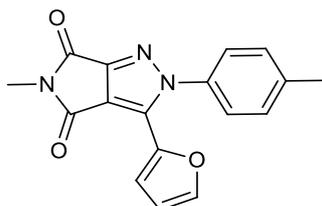
¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*) δ 162.1 (CO), 161.5 (CO), 152.7 (Cq), 140.4 (Cq), 138.6 (Cq), 136.3 (Cq), 132.5 (2 x CH), 130.8 (Cq), 130.4 (2 x CH), 129.8 (2 x CH), 125.6 (2 x CH), 118.7 (Cq), 117.7 (Cq), 113.7 (Cq), 24.5 (NCH₃), 21.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2923, 2227, 1764, 1709, 1494, 1352, 1279, 1105, 973, 643, 551.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₅N₄O₂: 343.1192, found: 343.1189.

R_f = 0.3 (EtOAc:PE, 2:8).

M.p: 178-180 °C.

3-(Furan-2-yl)-5-methyl-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione (55)

Chemical Formula: C₁₇H₁₃N₃O₃
Exact Mass: 307,10

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **45** (0.05 g, 0.18 mmol, 1.00 equiv.), 2-furanylboronic acid (0.030 g, 0.27 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (0.075 g, 0.054 mmol, 3.0 equiv.), dry dioxane 3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.021 g, 0.018 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 2 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (1/9) as eluent to give **55** (0.042 g, 76 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

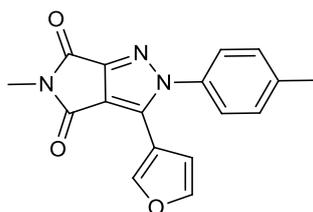
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.9 (CO), 161.8 (CO), 152.6 (Cq), 144.7 (CH), 141.7 (Cq), 140.1 (Cq), 137.0 (Cq), 131.5 (Cq), 129.8 (2xCH), 126.0 (2xCH), 115.5 (Cq), 115.0 (CH), 112.0 (CH), 24.3 (NCH₃), 21.4 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2926, 2920, 1770, 1712, 1445, 1355, 1116, 897, 647, 564.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₄N₃O₃: 308.1029, found: 308.1028.

R_f = 0.45 (EtOAc:PE, 2:8).

M.p: 172-174 °C.

3-(Furan-3-yl)-5-methyl-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione (56)

Chemical Formula: C₁₇H₁₃N₃O₃
Exact Mass: 307,10

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **45** (0.05 g, 0.18 mmol, 1.00 equiv.), 3-furanylboronic acid (0.030 g, 0.27 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (0.075 g, 0.054 mmol, 3.0 equiv.), dry dioxane 3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.021 g, 0.018 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 2 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (1/9) as eluent to give **56** (0.039 g, 56 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.61 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 5H), 7.54 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

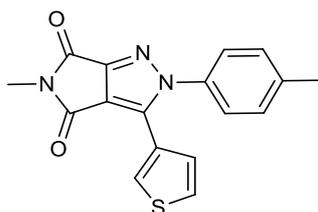
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.5 (CO), 162.1 (CO), 152.6 (Cq), 143.8 (CH), 143.5 (CH), 140.8 (Cq), 136.7 (Cq), 134.5 (Cq), 130.3 (2xCH), 126.4 (2xCH), 116.1 (Cq), 113.6 (Cq), 109.6 (CH), 24.3 (NCH₃), 21.4 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2924, 2921, 1765, 1712, 1447, 1357, 1116, 977, 648, 594.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₄N₃O₃ : 308.1029, found: 308.1032.

R_f = 0.6 (EtOAc:PE, 2:8).

M.p: 190-192 °C.

5-Methyl-3-(thiophen-3-yl)-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione (57)

Chemical Formula: C₁₇H₁₃N₃O₂S
Exact Mass: 323,07

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **45** (0.05 g, 0.18 mmol, 1.00 equiv.), 3-thienylboronic acid (0.041 g, 0.27 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (0.075 g, 0.054 mmol, 3.0 equiv.), dry dioxane 3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.021 g, 0.018 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 2 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (1/9) as eluent to give **57** (0.026 g, 45%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.63 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 4H), 7.28 (dd, *J* = 5.2, 3.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

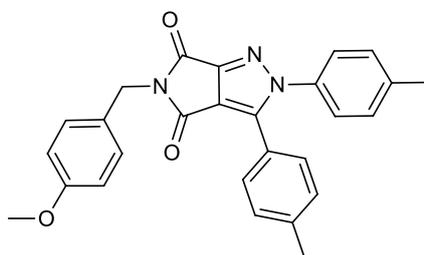
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.7 (CO), 162.0 (CO), 152.5 (Cq), 140.5 (CH), 137.0 (CH), 136.9 (Cq), 130.3 (2 x CH), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (Cq), 126.3 (2xCH), 126.3 (CH), 116.3 (Cq), 24.3 (NCH₃), 21.4 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3087, 2923, 2921, 1759, 1700, 1498, 1356, 1116, 971, 792, 509.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₄N₃O₂S: 324.0802, found: 324.0801.

R_f = 0.6 (EtOAc:PE, 2:8).

M.p: 198-200 °C

5-(4-Methoxybenzyl)-2,3-di-*p*-tolylpyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione (59)

Chemical Formula: $C_{27}H_{23}N_3O_3$
Exact Mass: 437,17

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **46** (0.050 g, 0.114 mmol, 1.00 equiv.), *p*-tolylphenylboronic acid (0.026 g, 0.171 mmol, 1.5 equiv.), K_2CO_3 (0.047 g, 0.342 mmol, 3.0 equiv.), dry dioxane 3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.013 g, 0.011 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 2 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **59** (0.035 g, 70 %) as a white solid.

1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.22-7.26 (m, 4H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

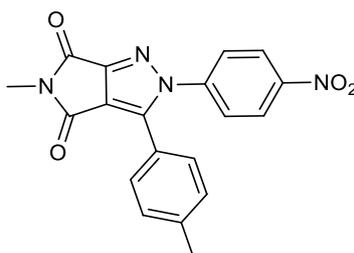
^{13}C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*) δ 162.3 (CO), 161.7 (CO), 159.1 (Cq), 152.4 (Cq), 144.3 (Cq), 140.6 (Cq), 139.5 (Cq), 137.0 (Cq), 130.2 (2 x CH), 130.0 (2 x CH), 129.5 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 129.1 (Cq), 125.6 (2 x CH), 123.6 (Cq), 117.2 (Cq), 114.0 (2 x CH), 55.3 (OCH₃), 41.3 (CH₂), 21.2 (CH₃), 21.2 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 2922, 1764, 1707, 1513, 1313, 1150, 916, 845, 775.

HRMS: m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{27}H_{24}N_3O_3$: 438.1782, found: 438.1783.

R_f = 0.5 (EtOAc:PE, 6:4).

M.p: 160-162 °C.

5-Methyl-2-(4-nitrophenyl)-3-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione (60)

Chemical Formula: C₁₉H₁₄N₄O₄
Exact Mass: 362,10

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **47** (0.050 g, 0.16 mmol, 1.00 equiv.), *p*-tolylphenylboronic acid (0.033 g, 0.245 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (0.067 g, 0.489 mmol, 3.0 equiv.), dry dioxane (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.022 g, 0.019 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 2 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (1/9) as eluent to give **60** (0.057 g, 84%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

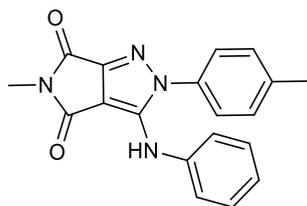
¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*) δ 161.8 (CO), 161.5 (CO), 153.6 (Cq), 147.4 (Cq), 144.1 (Cq), 141.8 (Cq), 141.6 (Cq), 130.0 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 126.1 (2 x CH), 124.8 (2 x CH), 122.9 (Cq), 118.3 (Cq), 24.5 (NCH₃), 21.5 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3077, 2919, 1764, 1715, 1447, 1343, 1104, 988, 754, 504.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₅N₃O₄: 363.1083, found: 363.1087.

R_f = 0.6 (EtOAc:PE, 2.5:7.5).

M.p: 222-224 °C.

5-Methyl-3-(phenylamino)-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione (61)

Chemical Formula: C₁₉H₁₆N₄O₂
Exact Mass: 332,13

A solution of the 3-chloro-5-methyl-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-dione **45** (0.181 mmol, 1.0 equiv.), cesium carbonate (0.553 mmol, 3.0 equiv.), and the aniline (0.273 mmol, 1.5 equiv.) in dry 1,4-dioxane (4 mL) was degassed by bubbling argon through the mixture for 15 min. Xantphos (0.1 equiv.) and Pd₂dba₃ (0.05 equiv.) were then added, and the mixture was heated at 100 °C for 1 hour under microwave irradiation. The mixture was concentrated and purified by flash chromatography on a silica gel column with Petroleum Ether/EtOAc (3/7) as eluent to give **61** (0.049 g, 83 %) as a yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.2 (CO), 161.0 (CO), 153.0 (Cq), 140.1 (Cq), 139.2 (Cq), 138.1 (Cq), 134.3 (Cq), 130.7 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 125.2 (2 x CH), 124.6 (CH), 120.0 (2 x CH), 100.7 (Cq), 24.2 (CH₃), 21.3 (CH₃).

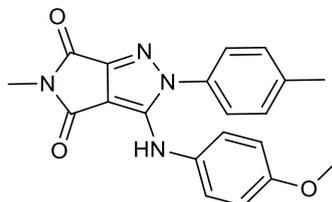
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3375, 1781, 1707, 1553, 1341, 1133, 966, 885, 747.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₇N₄O₂ : 333.1342, found: 333.1346.

R_f = 0.5 (EtOAc:PE, 6:4).

M.p: 214-216 °C.

3-((4-Methoxyphenyl)amino)-5-methyl-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione
(62)



Chemical Formula: C₂₀H₁₈N₄O₃
 Exact Mass: 362,14

A solution of the 3-chloro-5-methyl-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-dione **45** (0.181 mmol, 1.0 equiv.), cesium carbonate (0.553 mmol, 3.0 equiv.), and the *p*-anisidine (0.273 mmol, 1.5 equiv.) in dry 1,4-dioxane (4 mL) was degassed by bubbling argon through the mixture for 15 min. Xantphos (0.1 equiv.) and Pd₂dba₃ (0.05 equiv.) were then added, and the mixture was heated at 100 °C for 1 hour under microwave irradiation. The mixture was concentrated and purified by flash chromatography on a silica gel column with Petroleum Ether/EtOAc (3/7) as eluent to give **62** (0.058 g, 88 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

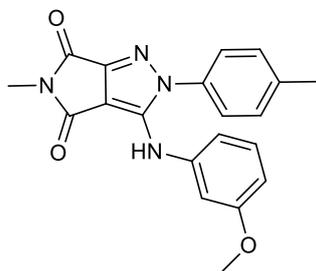
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (CO), 161.0 (CO), 157.4 (Cq), 152.0 (Cq), 141.0 (Cq), 139.9 (Cq), 134.4 (Cq), 131.1 (Cq), 130.7 (2 x CH), 125.1 (2 x CH), 123.3 (2 x CH), 114.4 (2 x CH), 99.4 (Cq), 55.5 (OCH₃), 24.1 (CH₃), 21.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3323, 1760, 1704, 1506, 1361, 1231, 822, 7444.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉N₄O₃: 363.1451, found: 363.1452.

R_f = 0.4 (EtOAc:PE, 6:4).

M.p: 204-206 °C.

3-((3-Methoxyphenyl)amino)-5-methyl-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione**(63)**

Chemical Formula: C₂₀H₁₈N₄O₃
 Exact Mass: 362,14

A solution of the 3-chloro-5-methyl-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-dione **45** (0.181 mmol, 1.0 equiv.), cesium carbonate (0.553 mmol, 3.0 equiv.), and the *m*-anisidine (0.273 mmol, 1.5 equiv.) in dry 1,4-dioxane (4 mL) was degassed by bubbling argon through the mixture for 15 min. Xantphos (0.1 equiv.) and Pd₂dba₃ (0.05 equiv.) were then added, and the mixture was heated at 100 °C for 1 hour under microwave irradiation. The mixture was concentrated and purified by flash chromatography on a silica gel column with Petroleum Ether/EtOAc (3/7) as eluent to give **63** (0.055 g, 84%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

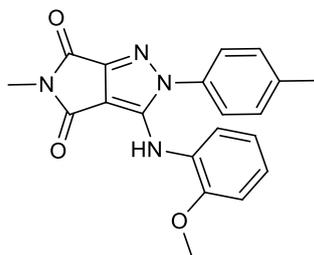
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.2 (CO), 161.0 (CO), 160.5 (Cq), 152.0 (Cq), 140.1 (Cq), 139.3 (Cq), 138.7 (Cq), 134.3 (Cq), 130.7 (2 x CH), 129.9 (CH), 125.2 (2 x CH), 111.7 (CH), 109.8 (CH), 105.5 (CH), 101.0 (Cq), 55.5 (OCH₃), 24.1 (CH₃), 21.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3302, 1755, 1699, 1552, 1366, 1199, 966, 764, 743.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉N₄O₃: 363.1451, found: 363.1453.

R_f = 0.3 (EtOAc:PE, 3:7).

M.p: 180-182 °C.

3-((2-Methoxyphenyl)amino)-5-methyl-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione**(64)**

Chemical Formula: C₂₀H₁₈N₄O₃
 Exact Mass: 362,14

A solution of the 3-chloro-5-methyl-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-dione **45** (0.181 mmol, 1.0 equiv.), cesium carbonate (0.553 mmol, 3.0 equiv.), and the *o*-anisidine (0.273 mmol, 1.5 equiv.) in dry 1,4-dioxane (4 mL) was degassed by bubbling argon through the mixture for 15 min. Xantphos (0.1 equiv.) and Pd₂dba₃ (0.05 equiv.) were then added, and the mixture was heated at 100 °C for 1 hour under microwave irradiation. The mixture was concentrated and purified by flash chromatography on a silica gel column with Petroleum Ether/EtOAc (4/6) as eluent to give **64** (0.043 g, 65 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.55 (dd, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.2 (CO), 161.4 (CO), 152.0 (Cq), 148.7 (Cq), 139.8 (Cq), 138.6 (Cq), 134.5 (Cq), 130.6 (2 x CH), 127.7 (Cq), 125.0 (2 x CH), 123.9 (CH), 121.1 (CH), 118.7 (CH), 110.2 (CH), 100.7 (Cq), 55.7 (OCH₃), 24.2 (CH₃), 21.3 (CH₃).

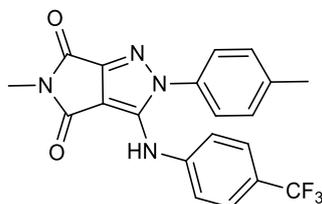
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3390, 1757, 1707, 1550, 1357, 1196, 985, 748, 736.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉N₄O₃: 363.1451, found: 363.1452.

R_f = 0.33 (EtOAc:PE, 2:8).

M.p: 218-220 °C.

5-Methyl-2-(*p*-tolyl)-3-((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione (65)



Chemical Formula: C₂₀H₁₅F₃N₄O₂
Exact Mass: 400,11

A solution of the 3-chloro-5-methyl-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-dione **45** (0.181 mmol, 1.0 equiv.), cesium carbonate (0.553 mmol, 3.0 equiv.), and the *o*-anisidine (0.273 mmol, 1.5 equiv.) in dry 1,4-dioxane (4 mL) was degassed by bubbling argon through the mixture for 15 min. Xantphos (0.1 equiv.) and Pd₂dba₃ (0.05 equiv.) were then added, and the mixture was heated at 100 °C for 1 hour under microwave irradiation. The mixture was concentrated and purified by flash chromatography on a silica gel column with Petroleum Ether/EtOAc (4/6) as eluent to give **65** (0.030 g, 41 %) as a blue solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

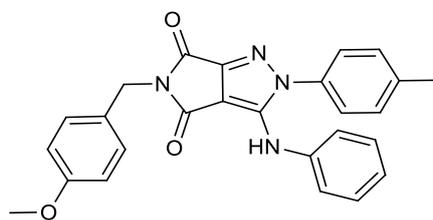
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.9 (CO), 161.1 (CO), 151.9 (Cq), 141.20 (q, *J* = 1.1 Hz, Cq), 140.5 (Cq), 137.1 (Cq), 134.0 (Cq), 130.8 (2 x CH), 126.6 (q, *J* = 3.7 Hz, 2 x CH), 125.6 (q, *J* = 32.7 Hz, Cq), 125.2 (2 x CH), 123.9 (CH), 118.0 (2 x CH), 102.4 (Cq), 24.3 (CH₃), 21.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3309, 1763, 1713, 1541, 1323, 1108, 1506, 831.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₆F₃N₄O₂: 401.1220, found: 441.1219.

R_f = 0.3 (EtOAc:PE, 2:8).

M.p: 190-192 °C.

5-(4-Methoxybenzyl)-3-(anilino)-2-(*p*-tolyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(2*H*,5*H*)-dione (71)

Chemical Formula: C₂₆H₂₂N₄O₃
Exact Mass: 438,17

A solution of the **46** (0.113 mmol, 1.0 equiv.), cesium carbonate (0.339 mmol, 3.0 equiv.), and the aniline (0.226 mmol, 2.0 equiv.) in dry 1,4-dioxane (4 mL) was degassed by bubbling argon through the mixture for 15 min. Xantphos (0.1 equiv.) and Pd₂dba₃ (0.05 equiv.) were then added, and the mixture was heated at 100 °C for 1 hour under microwave irradiation. The mixture was concentrated and purified by flash chromatography on a silica gel column with Petroleum Ether/EtOAc (3/7) as eluent to give **71** (0.034g, 68%) as a yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).

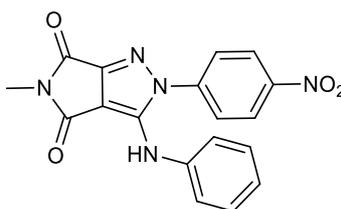
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 161.9 (CO), 160.2 (CO), 159.0 (Cq), 152.7 (Cq), 142.3 (Cq), 140.9 (Cq), 140.9 (Cq), 140.2 (Cq), 133.0 (Cq), 129.5 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 129.10, 126.0 (2 x CH), 123.2 (CH), 119.3 (2 x CH), 114.4 (2 x CH), 102.3 (Cq), 55.5 (OCH₃), 43.9 (CH₃), 40.9 (CH₂).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3174, 1786, 1707, 1553, 1356, 1133, 971, 885, 733.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₂₂N₄O₃ : 439.1745, found: 439.1747.

R_f = 0.5 (EtOAc:PE, 8:2).

M.p: 234-236 °C.

5-Methyl-2-(4-nitrophenyl)-3-(phenylamino)pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6(2H,5H)-dione (72)

Chemical Formula: C₁₈H₁₃N₅O₄
Exact Mass: 363,10

A solution of the **47** (0.163 mmol, 1.0 equiv.), cesium carbonate (0.326 mmol, 3.0 equiv.), and the aniline (0.196mmol, 1.5 equiv.) in dry 1,4-dioxane (4 mL) was degassed by bubbling argon through the mixture for 15 min. Xantphos (0.1 equiv.) and Pd₂dba₃ (0.05 equiv.) were then added, and the mixture was heated at 100 °C for 1 hour under microwave irradiation. The mixture was concentrated and purified by flash chromatography on a silica gel column with Petroleum Ether/EtOAc (3/7) as eluent to give **72** (0.030 g, 51%) as a yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H).

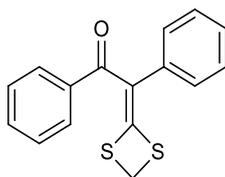
¹³C NMR (101 MHz, Acetone) δ 161.6 (CO), 160.12 (CO) 153.3 (Cq), 147.2 (Cq), 143.3 (Cq), 139.9 (Cq), 139.8 (Cq), 128.9 (2 x CH), 125.7 (2 x CH), 124.9 (2 x CH), 123.1 (CH), 119.0 (2 x CH), 103.1 (Cq), 23.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3375, 1781, 1707, 1553, 1341, 1133, 966, 885, 747.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₄N₅O₄ : 364.1033, found: 364.1036.

R_f = 0.3 (EtOAc:PE, 6:4).

M.p: 240-242 °C.

2-(1,3-Dithietan-2-ylidene)-1,2-diphenyl-ethanone (75)

Chemical Formula: C₁₆H₁₂OS₂
Exact Mass: 284,03

To a suspension of 1, 2-diphenylethanone (1.0 g, 5.09 mmol, 1.0 equiv.) in DMSO (50 mL) was added potassium carbonate (2,1 g 15.27 mmol, 3.0 equiv.), carbone disulfide (0.92 mL, 15.27 mmol, 3.0 equiv.), and dibromomethane (1.05 mL, 15.27 mmol, 3.0 equiv.). The mixture was stirred for 1 h at room temperature. Water (100 mL) was added, the orange solid precipitated was filtered, and washed with water and ethanol, to give the title product **75** (0.939 g, 65 %) as an orange solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.37 – 7.27 (m, 6H), 7.22 – 7.11 (m, 4H), 4.16 (s, 2H).

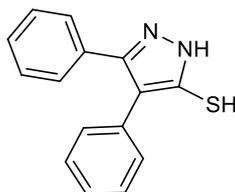
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.7 (Cq), 165.3 (Cq), 138.4 (Cq), 134.2 (Cq), 130.8 (CH), 129.5 (2xCH), 129.1 (2xCH), 128.9 (2xCH), 127.6 (2xCH), 127.5 (CH), 124.1 (Cq), 23.9 (CH₂).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 1593, 1462, 1324, 1294, 748, 702, 517.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₃OS₂: 285.3974, found: 285.3977.

R_f = 0.5 (EtOAc:PE, 2:8).

Mp: 158-160 °C.

3,4-Diphenyl-1H-pyrazole-5-thiol (79)Chemical Formula: C₁₅H₁₂N₂S

Exact Mass: 252,07

To a suspension of 2-(1,3-dithietan-2-ylidene)-1,2-diphenyl-ethanone **75** (1.0 g, 3.5 mmol, 1.0 equiv.), and hydrazine (1 M, THF) (14 mL 1.4 mmol, 4.0 equiv.). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 60 °C, the white solid precipitated was filtered, and washed with THF (10 mL x 3), to give the title product **79** (485 mg, 55%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 7.21 – 7.08 (m, 3H), 6.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H).

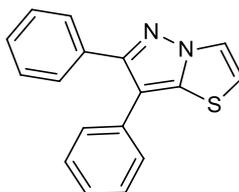
¹³C NMR (101 MHz, DMSO- *d*₆) δ 154.34 (CS), 148.09 (Cq), 137.80 (Cq), 137.11 (Cq), 130.04 (2xCH), 128.09 (2xCH), 127.21 (2xCH), 126.38 (2xCH), 123.78 (2xCH), 114.95 (Cq).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3108, 1492, 1444, 1361, 1240, 1135, 1026, 763, 694.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₃N₂S: 253.3455, found: 253.3457.

R_f = 0.3 (DCM:MeOH, 98:2).

Mp: 210-212 °C.

6,7-Diphenyl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (81)Chemical Formula: C₁₇H₁₂N₂S

Exact Mass: 276,07

To a suspension of 3,4-diphenyl-1H-pyrazole-5-thiol 79 (1 g, 3.96 mmol, 1.0 equiv.), in (1,4-dioxane / HCl 10%) (5/1) and Bromoacetaldehyde diethyl acetal (0.89 mL, 5.94 mmol, 1.5 equiv.). The mixture was stirred 12 h in reflux. The solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with EP/EtOAc (9/1) as eluent to give 81 (0.655 g, 60%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 5H), 7.32 – 7.21 (m, 3H).

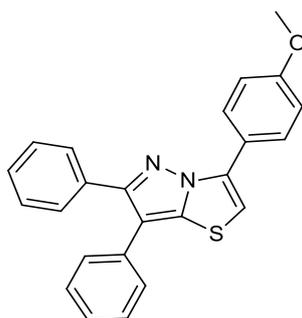
¹³C NMR (101 MHz, DMSO- *d*₆) δ 152.7 (CS), 139.5 (Cq), 134.0 (Cq), 132.7 (Cq), 129.4 (2xCH), 128.9 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.6 (CH), 127.7 (2xCH), 126.9 (CH), 123.4 (CH), 114.2 (CH), 110.4 (Cq).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3112, 1602, 1555, 1452, 1432, 1324, 1119, 975, 780, 690.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₃N₂S: 277.0792, found: 277.0793.

R_f = 0.3 (EtOAc:PE, 8:2).

Mp: 144-146 °C.

3-(4-Methoxyphenyl)-6,7-diphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (82)

Chemical Formula: C₂₄H₁₈N₂OS
Exact Mass: 382,11

A microwave vial containing a stirring bar was charged with the **81** (50 mg, 0.181 mmol, 1.00 equiv.), in 3 mL of toluene, 4-bromoanisole (22 μ L, 0.181 mmol, 1.0 equiv.), tricyclohexylphosphine (10.4 mg, 36.2 μ mol, 0.2 equiv.) and Cs₂CO₃ (0.088 g, 0.271 mmol, 1.5 equiv.). The tube was evacuated and back-filled with dry argon. Palladium acetate (4.06 mg, 18.1 μ mol, 0.1 equiv.), was added and the mixture was submitted to microwave irradiation under stirring at 130 °C for 1 hour. The crude product was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), dried over MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9.5/0.5) as eluent to give **82** (11 mg, 20%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 7H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

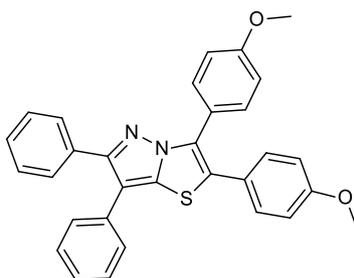
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153.0 (Cq), 140.1 (Cq), 135.2 (Cq), 133.9 (Cq), 132.7 (Cq), 129.3 (CH), 129.0 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.7 (Cq), 128.4 (2xCH), 128.1 (CH), 128.0 (2xCH), 127.3 (2xCH), 126.4 (CH), 11.2 (Cq), 107.2 (CH), 55.4 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν v: 3064, 1603, 1532, 1480, 1444, 1297, 1072, 977, 675.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₉N₂OS: 383.1104, found: 383.1106.

R_f = 0.8 (EtOAc:PE, 1:9).

Mp: 152-154 °C.

2,3-Bis(4-methoxyphenyl)-6,7-diphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (83)

Chemical Formula: C₃₁H₂₄N₂O₂S
Exact Mass: 488,16

A microwave vial containing a stirring bar was charged with the **81** (50 mg, 0.181 mmol, 1.00 equiv.), in 3 mL of 1,4-dioxane, 4-bromoanisole (68 μ L, 0.543 mmol, 3.0 equiv.), tricyclohexylphosphine (10.4 mg, 36.2 μ mol, 0.2 equiv.) and Cs₂CO₃ (0.088 g, 0.271 mmol, 1.5 equiv.). The tube was evacuated and back-filled with dry argon. Palladium acetate (4.06 mg, 18.1 μ mol, 0.1 equiv.), was added and the mixture was submitted to microwave irradiation under stirring at 150 °C for 2 hours. After cooling down, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **83** (76 mg, 86%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (dd, *J* = 6.5, 2.9 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 5H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H). 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

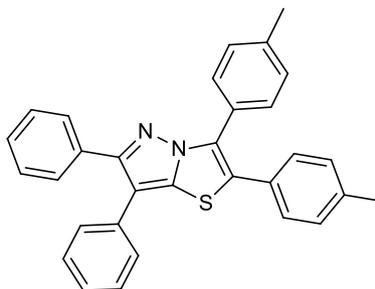
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.1 (Cq), 159.6 (Cq), 151.9 (Cq), 137.3 (Cq), 134.0 (Cq), 132.4 (Cq), 131.7 (2xCH), 130.4 (2xCH), 129.4 (Cq), 129.0 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.3 (2xCH), 127.9 (2xCH), 126.2 (CH), 124.6 (Cq), 123.7 (Cq), 120.8 (Cq), 116.4 (CH), 114.3 (2xCH), 114.1 (2xCH), 111.0 (Cq), 55.3 (OCH₃), 55.3 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2968, 2838, 1600, 1514, 1481, 1429, 1388, 1244, 1178, 1026, 820.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₂₅N₂O₂S: 489.1628, found: 489.1631.

R_f = 0.5 (EtOAc:PE, 2:8).

Mp: 236-238 °C.

6,7-Diphenyl-2,3-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (84)

Chemical Formula: C₃₁H₂₄N₂S
Exact Mass: 456,17

A microwave vial containing a stirring bar was charged with the **81** (50 mg, 0.181 mmol, 1.00 equiv.), in 3 mL of 1,4-dioxane, 4-Bromotoluene (93 mg, 0.543 mmol, 3.0 equiv.), tricyclohexylphosphine (10.4 mg, 36.2 μmol, 0.2 equiv.) and Cs₂CO₃ (0.088 g, 0.271 mmol, 1.5 equiv.). The tube was evacuated and back-filled with dry argon. Palladium acetate (4.06 mg, 18.1 μmol, 0.1 equiv.), was added and the mixture was submitted to microwave irradiation under stirring at 150 °C for 2 hours. After cooling down, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **84** (71 mg, 76%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.67 – 7.55 (m, 4H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.31 – 7.21 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

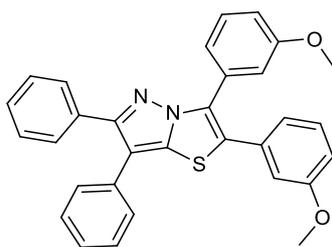
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.1 (Cq), 139.2 (Cq), 138.4 (Cq), 137.4 (Cq), 133.9 (Cq), 132.9 (Cq), 130.2 (2xCH), 129.9 (Cq), 129.5 (2xCH), 129.4 (2xCH), 129.3 (CH), 129.0 (2xCH), 129.0 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.3 (2xCH), 127.9 (2xCH), 127.3 (CH), 126.2 (CH), 125.6 (Cq), 120.8 (Cq), 111.0 (Cq), 21.5 (CH₃), 21.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3026, 1601, 1453, 1445, 1355, 1265, 820, 766, 722, 654.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₂₅N₂S: 457.1732, found: 457.1732.

R_f = 0.5 (EtOAc:PE, 2:8).

Mp: 228-230 °C.

2,3-Bis(3-methoxyphenyl)-6,7-diphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (85)

Chemical Formula: C₃₁H₂₄N₂O₂S
Exact Mass: 488,16

A microwave vial containing a stirring bar was charged with the **81** (50 mg, 0.181 mmol, 1.00 equiv.), in 3 mL of 1,4-dioxane, 3-bromoanisole (67 μ L, 0.543 mmol, 3.0 equiv.), tricyclohexylphosphine (10.4 mg, 36.2 μ mol, 0.2 equiv.) and Cs₂CO₃ (0.088 g, 0.271 mmol, 1.5 equiv.). The tube was evacuated and back-filled with dry argon. Palladium acetate (4.06 mg, 18.1 μ mol, 0.1 equiv.), was added and the mixture was submitted to microwave irradiation under stirring at 150 °C for 2 hours. After cooling down, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9/1) as eluent to give **85** (70 mg, 79 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.63 (dd, *J* = 6.5, 2.9 Hz, 2H), 7.47 – 7.23 (m, 12H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

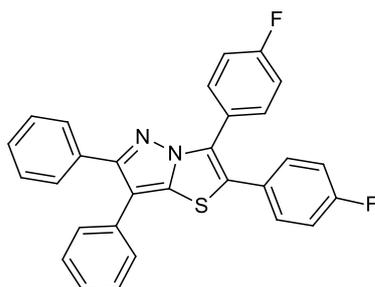
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.7 (Cq), 159.6 (Cq), 152.3 (Cq), 137.5 (Cq), 133.8 (Cq), 133.3 (Cq), 132.8 (Cq), 130.1 (Cq), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (Cq), 129.0 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.3 (2xCH), 128.0 (CH), 127.9 (2xCH), 126.3 (CH), 124.9 (Cq), 122.9 (CH), 121.5 (CH), 115.6 (CH), 115.5 (CH), 114.5 (CH), 114.3 (CH), 111.1 (Cq), 55.3 (OCH₃), 55.2 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2920, 2898, 1600, 1571, 1473, 1434, 1288, 1220, 1051, 1041, 787, 690.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₂₅N₂O₂S: 489.1630, found: 489.1631.

R_f = 0.5 (EtOAc:PE, 1.5:8.5).

Mp: 202-204 °C.

2,3-bis(4-Fluorophenyl)-6,7-diphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (87)Chemical Formula: C₂₉H₁₈F₂N₂S

Exact Mass: 464,12

A microwave vial containing a stirring bar was charged with the **81** (50 mg, 0.181 mmol, 1.00 equiv.), in 3 mL of 1,4-dioxane, 1-Bromo-4-fluorobenzene (48 μ L, 0.543 mmol, 3.0 equiv.), tricyclohexylphosphine (10.4 mg, 36.2 μ mol, 0.2 equiv.) and Cs₂CO₃ (0.088 g, 0.271 mmol, 1.5 equiv.). The tube was evacuated and back-filled with dry argon. Palladium acetate (4.06 mg, 18.1 μ mol, 0.1 equiv.), was added and the mixture was submitted to microwave irradiation under stirring at 150 °C for 2 hours. After cooling down, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **87** (80 mg, 95%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.71 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 7.44 – 7.29 (m, 10H), 7.15 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H).

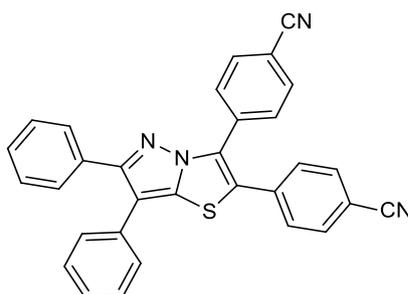
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.2 (d, *J* = 250.2 Hz, Cq), 162.73 (d, *J* = 249.9 Hz, Cq), 152.4 (Cq), 137.3 (Cq), 133.6 (Cq), 132.6 (Cq), 132.4 (d, *J* = 8.4 Hz, 2xCH), 131.1 (d, *J* = 8.4 Hz, 2xCH), 129.3 (Cq), 129.0 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.1 (CH), 128.0 (d, *J* = 3.4 Hz, Cq), 127.9 (2xCH), 126.4 (CH), 124.2 (d, *J* = 3.4 Hz, Cq), 123.8 (Cq), 116.2 (d, *J* = 21.5 Hz, 2xCH), 116.0 (d, *J* = 21.5 Hz, 2xCH), 111.3 (Cq).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2938, 2858, 1606, 1508, 1497, 1432, 1226, 1159, 835, 697.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₉H₁₉F₂N₂S: 465.1228, found: 465.1231.

R_f = 0.5 (EtOAc:PE, 2:8).

Mp: 250-252 °C.

4,4'-(6,7-Diphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole-2,3-diyl)dibenzonitrile (88)

Chemical Formula: C₃₁H₁₈N₄S
Exact Mass: 478,13

A microwave vial containing a stirring bar was charged with the **81** (50 mg, 0.181 mmol, 1.00 equiv.), in 3 mL of 1,4-dioxane, 4-Bromobenzonitrile (99 mg, 0.543 mmol, 3.0 equiv.), tricyclohexylphosphine (10.4 mg, 36.2 μ mol, 0.2 equiv.) and Cs₂CO₃ (0.088 g, 0.271 mmol, 1.5 equiv.). The tube was evacuated and back-filled with dry argon. Palladium acetate (4.06 mg, 18.1 μ mol, 0.1 equiv.), was added and the mixture was submitted to microwave irradiation under stirring at 150 °C for 2 hours. After cooling down, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **88** (76 mg, 86 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 6.5, 2.9 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 7H), 7.31 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H).

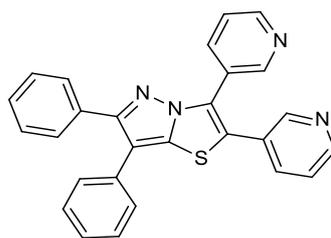
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153.3 (Cq), 137.5 (Cq), 136.1 (Cq), 133.1 (Cq), 132.9 (2xCH), 132.7 (2xCH), 132.2 (Cq), 131.9 (Cq), 131.0 (2xCH), 129.7 (2xCH), 129.6 (Cq), 128.9 (2xCH), 128.9 (2xCH), 128.5 (CH), 128.5 (2xCH), 127.9 (2xCH), 126.9 (CH), 124.7 (Cq), 118.2 (Cq), 118.0 (Cq), 113.6 (Cq), 112.7 (Cq), 112.1 (Cq).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3060, 2226, 1601, 1514, 1485, 1430, 1386, 1259, 1173, 1024, 847.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₁₉N₄S: 479.1323, found: 479.1324.

R_f = 0.8 (EtOAc:PE, 1:9).

Mp: 254-256 °C.

6,7-Diphenyl-2,3-di(pyridin-3-yl)pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (89)

Chemical Formula: C₂₇H₁₈N₄S
Exact Mass: 430,13

A microwave vial containing a stirring bar was charged with the **81** (50 mg, 0.181 mmol, 1.00 equiv.), in 3 mL of 1,4-dioxane, 3-Bromopyridine (52 μ L, 0.543 mmol, 3.0 equiv.), tricyclohexylphosphine (10.4 mg, 36.2 μ mol, 0.2 equiv.) and Cs₂CO₃ (0.088 g, 0.271 mmol, 1.5 equiv.). The tube was evacuated and back-filled with dry argon. Palladium acetate (4.06 mg, 18.1 μ mol, 0.1 equiv.), was added and the mixture was submitted to microwave irradiation under stirring at 150 °C for 2 hours. After cooling down, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography with DCM/MeOH (9.5/0.5) as eluent to give **89** (70 mg, 90%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.70 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.19 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 2H), 7.50 – 7.28 (m, 10H).

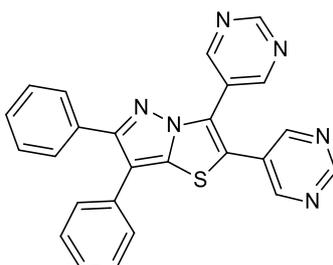
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.9 (Cq), 150.7 (CH), 150.5 (CH), 149.9 (CH), 149.8 (CH), 137.6 (CH), 137.6 (Cq), 136.4 (CH), 133.3 (Cq), 132.2 (Cq), 128.9 (2xCH), 128.9 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.3 (CH), 128.3 (Cq), 128.0 (2xCH), 127.9 (Cq), 126.7 (CH), 124.4 (Cq), 123.8 (CH), 123.7 (CH), 122.5 (Cq), 111.9 (Cq).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2922, 2850, 1601, 1553, 1442, 1421, 1192, 772, 694.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₁₉N₄S: 431.1323, found: 431.1324.

R_f = 0.3 (DCM:MeOH, 9.5:0.5).

Mp: 232-234 °C.

6,7-Diphenyl-2,3-di(pyrimidin-5-yl)pyrazolo[5,1-b]thiazole (90)

Chemical Formula: C₂₅H₁₆N₆S
Exact Mass: 432,12

A microwave vial containing a stirring bar was charged with the **81** (50 mg, 0.181 mmol, 1.00 equiv.), in 3 mL of 1,4-dioxane, 3-Bromopyridine (77 mg, 0.543 mmol, 3.0 equiv.), tricyclohexylphosphine (10.4 mg, 36.2 μ mol, 0.2 equiv.) and Cs₂CO₃ (0.088 g, 0.271 mmol, 1.5 equiv.). The tube was evacuated and back-filled with dry argon. Palladium acetate (4.06 mg, 18.1 μ mol, 0.1 equiv.), was added and the mixture was submitted to microwave irradiation under stirring at 150 °C for 2 hours. After cooling down, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography with DCM/MeOH (9.5/0.5) as eluent to give **90** (74 mg, 95%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.34 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.79 (s, 2H), 7.61 (dd, *J* = 6.4, 2.9 Hz, 2H), 7.44 – 7.31 (m, 8H).

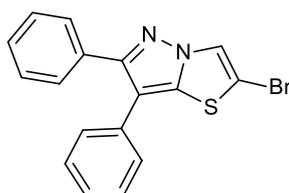
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (CH), 158.7 (CH), 157.6 (2xCH), 156.5 (2xCH), 153.7 (Cq), 137.6 (Cq), 132.7 (Cq), 131.7 (Cq), 129.0 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.7 (CH), 128.5 (2xCH), 128.0 (2xCH), 127.1 (CH), 126.3 (Cq), 126.1 (Cq), 122.7 (Cq), 119.8 (Cq), 112.7 (Cq).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3054, 2850, 1601, 1553, 1470, 1421, 1116, 731, 691.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₁₇N₆S: 433.1227, found: 433.1229.

R_f = 0.3 (DCM:MeOH, 9.5:0.5).

Mp: 226-228 °C.

2-Bromo-6,7-diphenyl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (92)Chemical Formula: C₁₇H₁₁BrN₂S

Exact Mass: 353,98

To a suspension of 6, 7-diphenyl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole 81 (0.1 g, 0.362 mmol, 1.0 equiv.), in acetic acid (10 mL) was added sodium acetate (0.032 g 0.398 mmol, 1.1 equiv.), bromine (0.022 mL, 0.434 mmol, 1.2 equiv.). The mixture was stirred 16 h at 60°C. The solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with EP/EtOAc (9.5/0.5) as eluent to give 92 (0.076 g, 60%) as a white solid.

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.80 (s, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.39 – 7.24 (m, 4H), 7.33 – 7.18 (m, 4H).

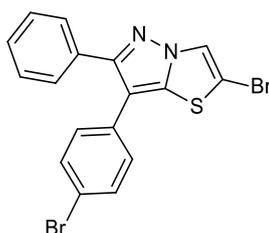
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.9 (CS), 139.0 (Cq), 133.1 (Cq), 132.0 (Cq), 128.8 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.5 (2xCH), 128.3 (CH), 127.8 (2xCH), 126.7 (CH), 123.2 (CH), 111.6 (Cq), 100.9 (Cq).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2929, 1599, 1526, 1430, 1251, 1171, 1024, 779, 703, 696.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₂BrN₂S: 354.9895, found: 354.9899.

R_f = 0.3 (EtOAc:PE, 8:2).

Mp: 196-198 °C.

2-Bromo-7-(4-bromophenyl)-6-phenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (93)Chemical Formula: C₁₇H₁₀Br₂N₂S

Exact Mass: 431,89

To a suspension of 6,7-diphenyl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole **81** (0.1 g, 0.362 mmol, 1.0 equiv.), in acetic acid (10 mL) was added sodium acetate (0.032 g 0.39 mmol, 1.1 equiv.), bromine (0.037 mL, 0.724 mmol, 1.2 equiv.). The mixture was stirred 4 h at 60°C. The solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with EP/EtOAc (9.5/0.5) as eluent to give **93** (0.109 g, 70%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.83 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

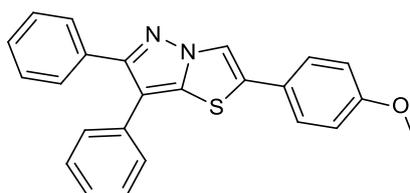
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.9 (CS), 139.0 (Cq), 132.7 (Cq), 132.0 (2xCH), 131.0 (Cq), 129.3 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.6 (2xCH), 128.5 (CH), 123.3 (CH), 120.5 (Cq), 110.5 (Cq), 101.0 (Cq).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3023, 1515, 1430, 1397, 1265, 1123, 1070, 765, 714, 688.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₁Br₂N₂S: 432.8901, found: 432.8904.

R_f = 0.3 (EtOAc:PE, 8:2).

Mp: 190-192 °C.

2-(4-Methoxyphenyl)-6,7-diphenyl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (94)Chemical Formula: C₂₄H₁₈N₂OS

Exact Mass: 382,11

In a microwave vial with a stir bar was charged, **92** (0.05 g, 0.14 mmol, 1.00 eq.), 4-methoxyphenylboronic acid (0.031 g, 0.21 mmol, 2.00 equiv.), K₂CO₃ (1 M, 0.039 g, 0.28 mmol, 2.00 equiv.), in toluene (3 mL) and EtOH (1.5 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.016 g, 0.014 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 130 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **94** (0.050 g, 95 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.94 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 7H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).

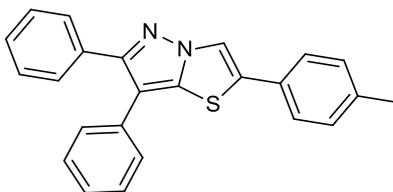
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.2 (CO), 152.7 (CS), 138.2 (Cq), 133.6 (Cq), 132.7 (Cq), 130.6 (Cq), 128.8 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.1 (CH), 127.8 (2xCH), 127.3 (2xCH), 126.4 (CH), 123.8 (Cq), 116.4 (CH), 114.7 (2xCH), 111.2 (Cq), 55.5 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3051, 2955, 1604, 1583, 1444, 1296, 1251, 1177, 825, 697.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₉N₂OS: 383.1210, found: 383.1212.

R_f = 0.6 (EtOAc:PE, 8:2).

Mp: 220-222 °C.

6,7-Diphenyl-2-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (95)Chemical Formula: C₂₄H₁₈N₂S

Exact Mass: 366,12

In a microwave vial with a stir bar was charged, **92** (0.05 g, 0.14 mmol, 1.00 eq.), *p*-tolylboronic acid (0.028 g, 0.21 mmol, 2.00 equiv.), K₂CO₃ (1 M, 0.039 g, 0.28 mmol, 2.00 equiv.), in toluene (3 mL) and EtOH (1.5 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.016 g, 0.014 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 130 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9/1) as eluent to give **95** (0.048 g, 90%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.98 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 7H), 7.27 – 7.25 (m, 3H), 2.4 (s, 3H).

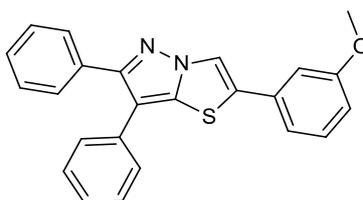
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.9 (CS), 138.9 (Cq), 138.3 (Cq), 133.6 (Cq), 132.6 (Cq), 130.7 (Cq), 129.9 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.1 (CH), 127.8 (2xCH), 126.4 (CH), 125.8 (Cq), 125.8 (2xCH), 116.9 (CH), 111.3 (Cq), 21.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2920, 1698, 1515, 1445, 1335, 1268, 1126, 810, 774, 696.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₉N₂S: 367.1262, found: 367.1263.

R_f = 0.4 (EtOAc:PE, 8:2).

Mp: 198-200 °C.

2-(3-methoxyphenyl)-6,7-diphenyl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (**96**)

Chemical Formula: C₂₄H₁₈N₂OS
Exact Mass: 382,11

In a microwave vial with a stir bar was charged, **92** (0.05 g, 0.14 mmol, 1.00 eq.), 3-methoxyphenylboronic acid (0.031 g, 0.21 mmol, 2.00 equiv.), K₂CO₃ (1 M, 0.039 g, 0.28 mmol, 2.00 equiv.), in toluene (3 mL) and EtOH (1.5 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.016 g, 0.014 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 130 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **96** (0.030 g, 75 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.02 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 9H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

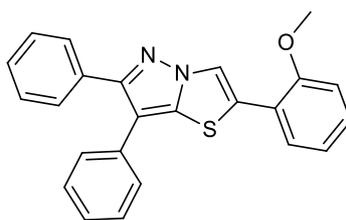
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.2 (CO), 153.1 (CS), 138.4 (Cq), 133.5 (Cq), 132.5 (Cq), 130.4 (Cq), 130.3 (CH), 128.8 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.2 (CH), 127.8 (2xCH), 126.5 (CH), 118.4 (CH), 117.6 (CH), 114.1 (CH), 111.7 (CH), 111.3 (Cq), 100.0 (Cq), 55.4 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3067, 2921, 1595, 1465, 1322, 1304, 1263, 1044, 977, 849, 707.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₉N₂OS: 383.1211, found: 383.1212.

R_f = 0.6 (EtOAc:PE, 8:2).

Mp: 156-158 °C.

2-(2-methoxyphenyl)-6,7-diphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (97)Chemical Formula: C₂₄H₁₈N₂OS

Exact Mass: 382,11

In a microwave vial with a stir bar was charged, **92** (0.05 g, 0.14 mmol, 1.00 eq.), 2-methoxyphenylboronic acid (0.031 g, 0.21 mmol, 2.00 equiv.), K₂CO₃ (1 M, 0.039 g, 0.28 mmol, 2.00 equiv.), in toluene (3 mL) and EtOH (1.5 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.016 g, 0.014 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 130 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **97** (0.024 g, 60 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.43 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 8H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 2H), 4.01 (s, 3H).

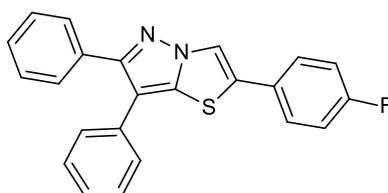
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.1 (CO), 153.0 (CS), 138.3 (Cq), 133.7 (Cq), 132.8 (Cq), 129.4 (CH), 128.8 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.1 (CH), 127.8 (2xCH), 127.8 (CH), 126.4 (Cq), 126.3 (CH), 121.2 (CH), 120.5 (CH), 120.1 (Cq), 111.5 (CH), 110.8 (Cq), 55.5 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3067, 2921, 1595, 1465, 1434, 1263, 1044, 773, 707, 614.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₉N₂OS: 383.1211, found: 383.1212.

R_f = 0.5 (EtOAc:PE, 8:2).

Mp: 156-158 °C.

2-(4-Fluorophenyl)-6,7-diphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (98)Chemical Formula: C₂₃H₁₅FN₂S

Exact Mass: 370,09

In a microwave vial with a stir bar was charged, **92** (0.05 g, 0.14 mmol, 1.00 eq.), 4-fluorophenylboronic acid (0.021 g, 0.21 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (1 M, 0.039 g, 0.28 mmol, 2.00 equiv.), in toluene (3 mL) and EtOH (1.5 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.016 g, 0.014 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 130 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (7/3) as eluent to give **98** (0.044 g, 85%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.98 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 7H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H).

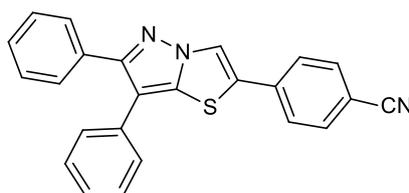
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.9 (d, *J* = 249.5 Hz, Cq), 153.1 (Cq), 138.3 (Cq), 133.5 (Cq), 132.5 (Cq), 129.5 (Cq), 128.8 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.5 (2xCH), 128.2 (CH), 127.8 (2xCH), 127.7 (CH), 127.46 (d, *J* = 3.4 Hz, Cq), 126.5 (2xCH), 117.4 (CH), 116.4 (d, *J* = 22.0 Hz, 2xCH), 111.4 (Cq).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2922, 1601, 1434, 1322, 1166, 1112, 1067, 694.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₁₆FN₂S: 371.1011, found: 371.1012.

R_f = 0.7 (EtOAc:PE, 8:2).

Mp: 184-186 °C.

2-(4-Cyanophenyl)- 6,7-diphenyl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (99)Chemical Formula: C₂₄H₁₅N₃S

Exact Mass: 377,10

In a microwave vial with a stir bar was charged, **92** (0.05 g, 0.14 mmol, 1.00 eq.), 4-cyanophenylboronic acid (0.021 g, 0.21 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (1 M, 0.039 g, 0.28 mmol, 2.00 equiv.), in toluene (3 mL) and EtOH (1.5 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.016 g, 0.014 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 130 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (6/4) as eluent to give **99** (0.035 g, 68%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.16 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 ((dd, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 7H), 7.28 – 7.23 (m, 1H).

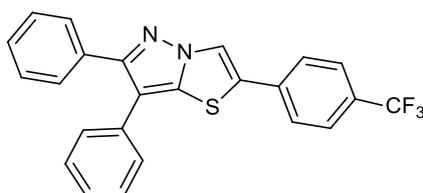
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.1 (Cq), 135.8 (Cq), 133.1 (Cq), 133.0 (2xCH), 132.1 (Cq), 128.9 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.5 (2xCH), 128.5 (CH), 128.2 (Cq), 127.8 (2xCH), 126.8 (CH), 126.0 (2xCH), 126.1 (Cq), 119.4 (CH), 118.3 (Cq), 112.0 (Cq), 111.9 (Cq).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3088, 2932, 2231, 1585, 1475, 1454, 1264, 1047, 773, 707, 618.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₆N₃S: 378.1057, found: 378.1059.

R_f = 0.4 (EtOAc:PE, 8:2).

Mp: 214-216 °C.

6,7-Diphenyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (100)Chemical Formula: C₂₄H₁₅F₃N₂S

Exact Mass: 420,09

In a microwave vial with a stir bar was charged, **92** (0.05 g, 0.14 mmol, 1.00 eq.), 4-trifluoromethylphenylboronic acid (0.039 g, 0.21 mmol, 2.00 equiv.), K₂CO₃ (1 M, 0.039 g, 0.28 mmol, 2.00 equiv.), in toluene (3 mL) and EtOH (1.5 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.016 g, 0.014 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 130 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **100** (0.044 g, 75 %) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.15 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 7H), 7.32 – 7.25 (m, 1H).

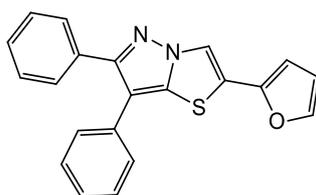
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153.8 (CS), 138.5 (Cq), 134.8 (Cq), 133.3 (Cq), 132.3 (Cq), 130.7 (Cq), 128.8 (q, *J* = 15.7 Hz, Cq), 128.8 (2xCH), 128.2 (2xCH), 128.5 (2xCH), 128.4 (CH), 127.8 (2xCH), 126.7 (CH), 126.5 (q, *J* = 271.8 Hz, Cq), 126.3 (q, *J* = 3.5 Hz, 2xCH), 125.9 (2xCH), 118.8 (CH), 111.7 (Cq).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3053, 1584, 1434, 1319, 1168, 1114, 1067, 827, 701.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₆F₃N₂S: 421.0982, found: 421.0980.

R_f = 0.5 (EtOAc:PE, 8:2).

Mp: 194-196 °C.

2-(Furan-2-yl)-6,7-diphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (101)Chemical Formula: C₂₁H₁₄N₂OS

Exact Mass: 342,08

In a microwave vial with a stir bar was charged, **92** (0.05 g, 0.14 mmol, 1.00 eq.), 2-furanylboronic acid (0.017 g, 0.21 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (1 M, 0.039 g, 0.28 mmol, 2.00 equiv.), in toluene (3 mL) and EtOH (1.5 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.016 g, 0.014 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 130 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (7/3) as eluent to give **101** (0.031 g, 65%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.84 (s, 1H), 7.70 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 6.5, 3.2 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 7H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 6.63 (dd, *J* = 1.7, 1.2 Hz, 1H).

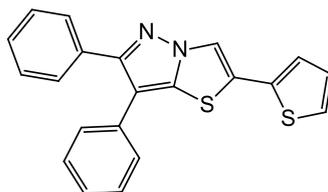
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153.0 (Cq), 144.3 (CH), 139.3 (CH), 137.8 (Cq) 133.5 (Cq), 132.5 (Cq), 128.8 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.2 (CH), 127.8 (2xCH), 127.7 (CH), 126.5 (CH), 121.4 (Cq), 117.6 (CH), 111.3(Cq), 108.9 (CH).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3067, 2921, 1595, 1465, 1434, 1263, 1044, 773, 707, 614.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₁₅N₂OS: 343.0895, found: 343.0899.

R_f = 0.3 (EtOAc:PE, 8:2).

Mp: 230-232 °C.

6,7-Diphenyl-2-(thiophen-2-yl)pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (102)

Chemical Formula: C₂₁H₁₄N₂S₂
Exact Mass: 358,06

In a microwave vial with a stir bar was charged, **92** (0.05 g, 0.14 mmol, 1.00 eq.), 2-thiophenylboronic acid (0.026 g, 0.21 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (1 M, 0.039 g, 0.28 mmol, 2.00 equiv.), in toluene (3 mL) and EtOH (1.5 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.016 g, 0.014 mmol, 0.10 equiv.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 130 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (7/3) as eluent to give **102** (0.028 g, 56%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.98 (s, 1H), 7.68 - 7.30 (m, 11H), 6.53 (d, *J* = 20.5 Hz, 2H).

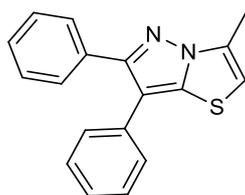
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.3 (Cq), 142.9 (Cq), 133.4 (CH), 133.0 (Cq), 132.4 (Cq), 128.8 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.2 (CH), 127.8 (2xCH), 127.7 (CH), 126.5 (CH), 120.3 (Cq), 119.8 (Cq), 117.0 (CH), 111.9 (Cq), 107.4 (CH).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3123, 2978, 1587, 1465, 1434, 1263, 1049, 773, 712, 658.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₁₅N₂S₂: 359.0693, found: 359.0697.

R_f = 0.4 (EtOAc:PE, 8:2).

Mp: 236-238 °C.

3-Methyl-6,7-diphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (104)Chemical Formula: C₁₈H₁₄N₂S

Exact Mass: 290,09

A mixture of 3,4-diphenyl-1H-pyrazole-5-thiol **79** (100 mg, 0.396 mmol, 1.00 equiv.), and Chloroacetone (35 μ L, 0.435 mmol, 1.1 equiv.), in 10 mL of 1,4-dioxane and HCl (10%, 2 mL), was refluxed 24 hours. The mixture was then cooled to room temperature, and evaporated under reduced pressure. Then a saturated solution of sodium carbonate was added (30 mL). The crude product was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **104** (36 mg, 31%) as an oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.64 (dd, $J = 7.2, 2.2$ Hz, 2H), 7.44 – 7.31 (m, 7H), 7.26 (dt, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.51 (q, $J = 1.3$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H).

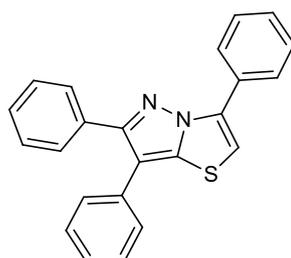
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153.2 (Cq), 139.1 (Cq), 134.0 (Cq), 132.8 (Cq), 131.8 (Cq), 129.0 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.0 (CH), 127.8 (2xCH), 126.2 (CH), 111.6 (Cq), 105.8 (CH), 12.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3086, 1603, 1525, 1480, 1442, 1297, 1026, 970, 669.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₅N₂S: 291.0947, found: 291.0950.

R_f = 0.8 (EtOAc:PE, 2:8).

Mp: 114-116 °C.

3,6,7-Triphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (105)Chemical Formula: C₂₃H₁₆N₂S

Exact Mass: 352,10

A mixture of 3,4-diphenyl-1*H*-pyrazole-5-thiol **79** (100 mg, 0.396 mmol, 1.00 equiv.), and 2-Bromoacetophenone (87 mg, 0.435 mmol, 1.1 equiv.), in 10 mL of 1,4-dioxane and HCl (10%, 2 mL), was refluxed 24 hours. The mixture was then cooled to room temperature, and evaporated under reduced pressure. Then a saturated solution of sodium carbonate was added (30 mL). The crude product was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9.5/0.5) as eluent to give **105** (100 mg, 72%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 7H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 6.98 (s, 1H).

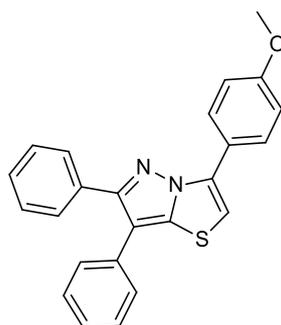
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153.0 (Cq), 140.1 (Cq), 135.2 (Cq), 133.9 (Cq), 132.7 (Cq), 129.3 (CH), 129.0 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.7 (Cq), 128.4 (2xCH), 128.1 (CH), 128.0 (2xCH), 127.3 (2xCH), 126.4 (CH), 111.2 (Cq), 107.2 (CH).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3064, 1603, 1532, 1480, 1444, 1297, 1072, 977, 675.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₁₇N₂S: 353.1104, found: 353.1106.

R_f = 0.8 (EtOAc:PE, 1:9).

Mp: 152-154 °C.

3-(4-Methoxyphenyl)-6,7-diphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (106)Chemical Formula: C₂₄H₁₈N₂OS

Exact Mass: 382,11

A mixture of 3,4-diphenyl-1H-pyrazole-5-thiol **79** (100 mg, 0.396 mmol, 1.00 equiv.), and 2-Bromo-4-methoxyacetophenone (100 mg, 0.435 mmol, 1.1 equiv.), in 10 mL of 1,4-dioxane and HCl (10%, 2 mL), was refluxed 24 hours. The mixture was then cooled to room temperature, and evaporated under reduced pressure. Then a saturated solution of sodium carbonate was added (30 mL). The crude product was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9.5/0.5) as eluent to give **106** (115 mg, 76%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 2H), 7.43 – 7.31 (m, 7H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

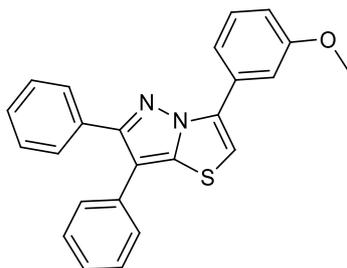
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.4 (Cq), 152.9 (Cq), 140.1 (Cq), 134.9 (Cq), 134.0 (Cq), 132.7 (Cq), 129.0 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.3 (2xCH), 128.0 (CH), 127.9 (2xCH), 126.3 (CH), 121.4 (Cq), 114.8 (2xCH), 111.1 (Cq), 105.4 (CH), 55.4 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3066, 1727, 1691, 1600, 1421, 1268, 1178, 1022, 737, 693.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₉N₂OS: 383.1210, found: 383.1212.

R_f = 0.8 (EtOAc:PE, 1:9).

Mp: 168-170 °C.

3-(3-Methoxyphenyl)-6,7-diphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (107)

Chemical Formula: C₂₄H₁₈N₂OS
Exact Mass: 382,11

A mixture of 3,4-diphenyl-1H-pyrazole-5-thiol **79** (100 mg, 0.396 mmol, 1.00 equiv.), and 2-Bromo-3-methoxyacetophenone (100 mg, 0.435 mmol, 1.1 equiv.), in 10 mL of 1,4-dioxane and HCl (10%, 2 mL), was refluxed 24 hours. The mixture was then cooled to room temperature, and evaporated under reduced pressure. Then a saturated solution of sodium carbonate was added (30 mL). The crude product was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9.5/0.5) as eluent to give **107** (115 mg, 73%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.89 (dd, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 2H), 7.47 – 7.32 (m, 8H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

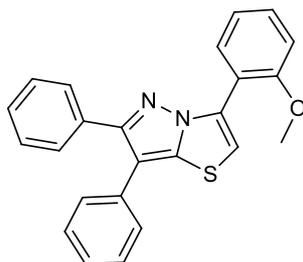
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.8 (Cq), 152.8 (Cq), 140.1 (Cq), 134.9 (Cq), 133.9 (Cq), 132.7 (Cq), 129.9 (Cq), 129.8 (CH), 128.9 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.3 (2xCH), 128.0 (CH), 128.0 (2xCH), 126.4 (CH), 119.7 (CH), 115.1 (CH), 112.8 (CH), 111.2 (Cq), 107.5 (CH), 55.4 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3064, 1729, 1681, 1600, 1421, 1255, 1178, 1029, 737, 697.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₉N₂OS: 383.1211, found: 383.1212.

R_f = 0.9 (EtOAc:PE, 1:9).

Mp: 158-160 °C.

3-(2-Methoxyphenyl)-6,7-diphenyl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (108)

Chemical Formula: C₂₄H₁₈N₂OS
Exact Mass: 382,11

A mixture of 3,4-diphenyl-1H-pyrazole-5-thiol **79** (100 mg, 0.396 mmol, 1.00 equiv.), and 2-Bromo-2-methoxyacetophenone (100 mg, 0.435 mmol, 1.1 equiv.), in 10 mL of 1,4-dioxane and HCl (10%, 2 mL), was refluxed 24 hours. The mixture was then cooled to room temperature, and evaporated under reduced pressure. Then a saturated solution of sodium carbonate was added (30 mL). The crude product was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9.5/0.5) as eluent to give **108** (100 mg, 66%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.54 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 6.2, 3.3 Hz, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.42 – 7.34 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

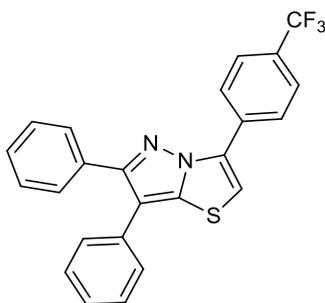
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.1 (Cq), 152.4 (Cq), 139.1 (Cq), 134.1 (Cq), 132.9 (Cq), 130.9 (Cq), 130.3 (CH), 130.1 (CH), 129.0 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.3 (2xCH), 127.9 (2xCH), 127.9 (CH), 126.2 (CH), 120.7 (CH), 117.6 (Cq), 111.4 (CH), 110.8 (Cq), 110.6 (CH), 55.8 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3048, 1729, 1681, 1602, 1463, 1255, 1123, 1014, 737, 686.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₉N₂OS: 383.1211, found: 383.1213.

R_f = 0.9 (EtOAc:PE, 1:9).

Mp: 158-160 °C.

6,7-Diphenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (109)Chemical Formula: C₂₄H₁₅F₃N₂S

Exact Mass: 420,09

A mixture of 3,4-diphenyl-1H-pyrazole-5-thiol **79** (100 mg, 0.396 mmol, 1.00 equiv.), and 2-Bromo-4-(trifluoromethyl)acetophenone (115 mg, 0.435 mmol, 1.1 equiv.), in 10 mL of EtOH and HCl (10%, 2 mL), was refluxed 24 hours. The mixture was then cooled to room temperature, and evaporated under reduced pressure. Then a saturated solution of sodium carbonate was added (30 mL). The crude product was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **109** (136 mg, 82%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 7H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.11 (s, 1H).

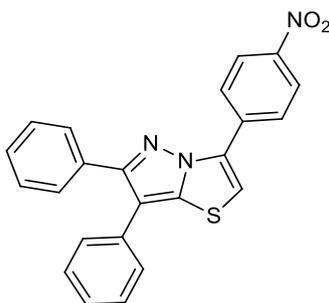
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 153.2 (Cq), 140.0 (Cq), 133.7 (Cq), 133.6 (Cq), 132.4 (Cq), 131.9 (Cq), 130.97 (q, *J* = 32.7 Hz, Cq), 128.9 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.3 (CH), 128.0 (2xCH), 127.4 (2xCH), 126.6 (CH), 125.76 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH), 123.95 (q, *J* = 272.2 Hz, Cq), 111.5 (Cq), 109.2 (CH).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3012, 1602, 1431, 1319, 1300, 1161, 1113, 1069, 852, 701.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₆F₃N₂S: 421.0977, found: 421.0980

R_f = 0.9 (EtOAc:PE, 1:9).

Mp: 146-148 °C.

3-(4-Nitrophenyl)-6,7-diphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (110)Chemical Formula: $C_{23}H_{15}N_3O_2S$

Exact Mass: 397,09

A mixture of 3,4-diphenyl-1H-pyrazole-5-thiol **79** (100 mg, 0.396 mmol, 1.00 equiv.), and 2-Bromo-4-nitroacetophenone (106 mg, 0.435 mmol, 1.1 equiv.), in 10 mL of EtOH and HCl (10%, 2 mL), was refluxed 24 hours. The mixture was then cooled to room temperature, and evaporated under reduced pressure. Then a saturated solution of sodium carbonate was added (30 mL). The crude product was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL), washed with brine (50 mL), dried over $MgSO_4$, and the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **110** (107 mg, 67%) as a white solid.

1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.67 (dd, $J = 6.6, 3.0$ Hz, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 7H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.28 (s, 1H).

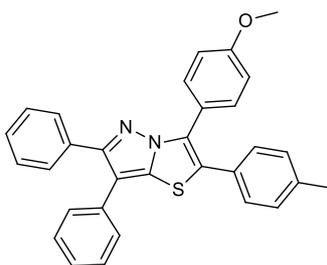
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 153.4 (Cq), 147.8 (Cq), 140.0 (Cq), 134.4 (Cq), 133.4 (Cq), 132.8 (Cq), 132.2 (Cq), 128.9 (2xCH), 128.9 (2xCH), 128.5 (2xCH), 128.4 (CH), 128.0 (2xCH), 127.7 (2xCH), 126.7 (CH), 124.1 (2xCH), 111.7 (Cq), 110.9 (CH).

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 2917, 1603, 1476, 1392, 1183, 1105, 974, 780, 734.

HRMS: m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{23}H_{16}N_3O_2S$: 398.0955, found: 398.0957.

R_f = 0.6 (EtOAc:PE, 3:7).

Mp: 202-204 °C.

3-(4-Methoxyphenyl)-6,7-diphenyl-2-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (111)

Chemical Formula: $C_{31}H_{24}N_2OS$
Exact Mass: 472,16

A microwave vial containing a stirring bar was charged with the 3-(4-methoxyphenyl)-6,7-diphenyl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole **106** (50 mg, 0.131 mmol, 1.00 equiv.), in 3 mL of 1,4-dioxane, 4-bromotoluene (33.5 mg, 0.197 mmol, 1.5 equiv.), tricyclohexylphosphine (7.4 mg, 26.4 μ mol, 0.2 equiv.) and Cs_2CO_3 (85 mg, 0.262 mmol, 2.00 equiv.). The tube was evacuated and back-filled with dry argon. Palladium acetate (3 mg, 13.2 μ mol, 0.1 equiv.), was added and the mixture was submitted to microwave irradiation under stirring at 150 °C for 1 hours. After cooling down, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **111** (58 mg, 93%) as a white solid.

1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 5H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

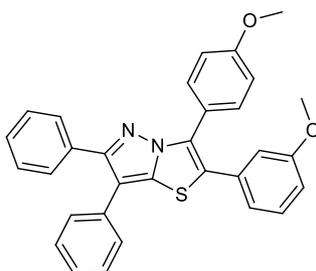
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 160.2 (Cq), 152.0 (Cq), 138.3 (Cq), 137.4 (Cq), 133.9 (Cq), 132.9 (Cq), 131.7 (2xCH), 129.7 (Cq), 129.6 (2xCH), 129.4 (Cq), 129.0 (2xCH), 129.0 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.3 (2xCH), 127.9 (2xCH), 127.9 (CH), 126.2 (CH), 124.0 (Cq), 120.8 (Cq), 114.1 (2xCH), 111.0 (Cq), 55.3 (OCH₃), 21.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 2978, 2838, 1647, 1455, 1431, 1259, 1099, 1008, 776.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for $C_{31}H_{25}N_2OS$: 473.1679, found: 473.1682.

R_f = 0.7 (EtOAc:PE, 8:2).

Mp: 226-228 °C.

2-(3-methoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-6,7-diphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (112)

Chemical Formula: C₃₁H₂₄N₂O₂S
Exact Mass: 488,16

A microwave vial containing a stirring bar was charged with the 3-(4-methoxyphenyl)-6,7-diphenyl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole **106** (50 mg, 0.131 mmol, 1.00 equiv.), in 3 mL of 1,4-dioxane, 3-bromoanisole (25 μ L, 0.196 mmol, 1.5 equiv.), tricyclohexylphosphine (7.4 mg, 26.4 μ mol, 0.2 equiv.) and Cs₂CO₃ (85 mg, 0.262 mmol, 2.00 equiv.). The tube was evacuated and back-filled with dry argon. Palladium acetate (3 mg, 13.2 μ mol, 0.1 equiv.), was added and the mixture was submitted to microwave irradiation under stirring at 150 °C for 1 hours. After cooling down, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9/1) as eluent to give **112** (60 mg, 93%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (dd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 3H), 6.92 – 6.85 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

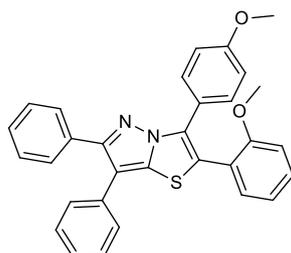
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.3 (Cq), 159.7 (Cq), 152.2 (Cq), 137.4 (Cq), 133.9 (Cq), 133.6 (Cq), 132.8 (Cq), 131.8 (2xCH), 130.2 (Cq), 129.9 (CH), 129.0 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.3 (2xCH), 128.0 (CH), 127.9 (2xCH), 126.3 (CH), 123.7 (Cq), 121.5 (CH), 120.7 (Cq), 114.3 (CH), 114.2 (CH), 114.2 (2xCH), 111.1 (Cq), 55.3 (OCH₃), 55.2 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2965, 2838, 1603, 1481, 1429, 1352, 1178, 1026, 873.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₂₅N₂O₂S: 489.1628, found: 489.1631.

R_f = 0.7 (EtOAc:PE, 8.5:1.5).

Mp: 230-232 °C.

2-(2-methoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-6,7-diphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (113)

Chemical Formula: C₃₁H₂₄N₂O₂S
Exact Mass: 488,16

A microwave vial containing a stirring bar was charged with the 3-(4-methoxyphenyl)-6,7-diphenyl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole **106** (50 mg, 0.131 mmol, 1.00 equiv.), in 3 mL of 1,4-dioxane, 2-bromoanisole (25 μ L, 0.196 mmol, 1.5 equiv.), tricyclohexylphosphine (7.4 mg, 26.4 μ mol, 0.2 equiv.) and Cs₂CO₃ (85 mg, 0.262 mmol, 2.00 equiv.). The tube was evacuated and back-filled with dry argon. Palladium acetate (3 mg, 13.2 μ mol, 0.1 equiv.), was added and the mixture was submitted to microwave irradiation under stirring at 150 °C for 1 hours. After cooling down, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9/1) as eluent to give **113** (56 mg, 86%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.71 – 7.62 (m, 4H), 7.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 6H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 7.3, 4.7 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (Cq), 157.4 (Cq), 152.0 (Cq), 138.6 (Cq), 134.1 (Cq), 133.1 (Cq), 132.5 (CH), 131.2 (Cq), 130.9 (2xCH), 130.3 (CH), 129.1 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.3 (2xCH), 127.9 (2xCH), 127.9 (CH), 126.1 (CH), 121.6 (Cq), 121.0 (Cq), 120.8 (CH), 119.8 (Cq), 113.8 (2xCH), 111.5 (CH), 110.8 (Cq), 55.5 (OCH₃), 55.3 (OCH₃).

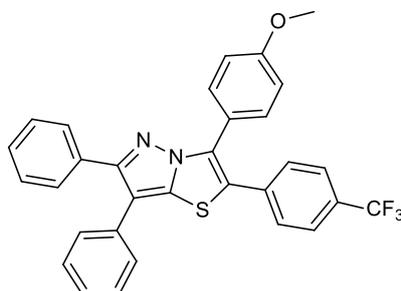
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2998, 2714, 1605, 1481, 1431, 1352, 1163, 1044, 769.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₂₅N₂O₂S: 489.1627, found: 489.1630.

R_f = 0.7 (EtOAc:PE, 8.5:1.5).

Mp: 236-238 °C.

**3-(4-Methoxyphenyl)-6,7-diphenyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrazolo[5,1-*b*]thiazole
(114)**



Chemical Formula: C₃₁H₂₁F₃N₂OS
Exact Mass: 526,13

A microwave vial containing a stirring bar was charged with the 3-(4-methoxyphenyl)-6,7-diphenyl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole **106** (50 mg, 0.131 mmol, 1.00 equiv.), in 3 mL of 1,4-dioxane, 4-bromotoluene (63 mg, 0.197 mmol, 1.5 equiv.), tricyclohexylphosphine (7.4 mg, 26.4 μmol, 0.2 equiv.) and Cs₂CO₃ (85 mg, 0.262 mmol, 2.00 equiv.). The tube was evacuated and back-filled with dry argon. Palladium acetate (3 mg, 13.2 μmol, 0.1 equiv.), was added and the mixture was submitted to microwave irradiation under stirring at 150 °C for 1 hours. After cooling down, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **114** (63 mg, 91%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, δ) 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 8H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).

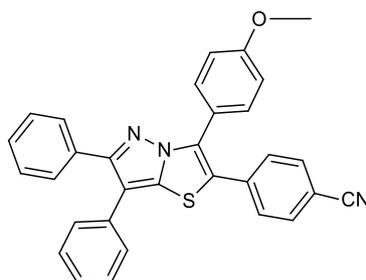
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 160.1 (Cq), 152.2 (Cq), 137.5 (Cq), 133.7 (Cq), 132.6 (Cq), 132.2 (Cq), 132.1 (Cq), 131.0 (Cq), 130.7 (2xCH), 130.62 (2xCH), 129.0 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.1 (CH), 127.9 (2xCH), 126.7 (Cq), 126.4 (CH), 125.5 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH), 123.9 (q, *J* = 272.5 Hz, Cq), 123.7 (Cq), 114.6 (2xCH), 111.3 (Cq), 55.4 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2957, 2839, 1604, 1497, 1467, 1324, 1248, 1175, 1039, 822.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₂₂F₃N₂OS: 527.1396, found: 527.1399.

R_f = 0.6 (EtOAc:PE, 8:2).

Mp: 222-224 °C.

2-(4-Cyanophenyl)-3-(4-Methoxyphenyl)-6,7-diphenylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (115)

Chemical Formula: C₃₁H₂₁N₃OS
Exact Mass: 483,14

A microwave vial containing a stirring bar was charged with the 3-(4-methoxyphenyl)-6,7-diphenyl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole **106** (50 mg, 0.131 mmol, 1.00 equiv.), in 3 mL of 1,4-dioxane, 4-Bromobenzonitrile (25 μ L, 0.196 mmol, 1.5 equiv.), tricyclohexylphosphine (7.4 mg, 26.4 μ mol, 0.2 equiv.) and Cs₂CO₃ (85 mg, 0.262 mmol, 2.00 equiv.). The tube was evacuated and back-filled with dry argon. Palladium acetate (3 mg, 13.2 μ mol, 0.1 equiv.), was added and the mixture was submitted to microwave irradiation under stirring at 150 °C for 1 hours. After cooling down, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9/1) as eluent to give **115** (53 mg, 83%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.67 – 7.58 (m, 6H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 7H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).

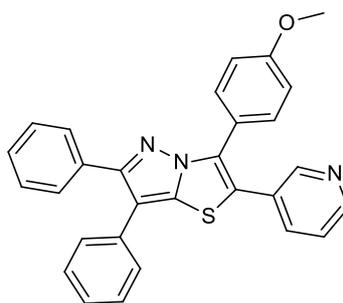
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.8 (Cq), 153.0 (Cq), 137.3 (Cq), 133.5 (Cq), 132.6 (2xCH), 132.4 (Cq), 131.9 (Cq), 131.8 (2xCH), 129.3 (2xCH), 129.0 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.2 (CH), 127.9 (2xCH), 126.6 (CH), 121.3 (Cq), 119.8 (Cq), 119.8 (Cq), 118.5 (Cq), 114.6 (2xCH), 111.6 (Cq), 111.5 (Cq), 55.4 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3061, 2226, 1601, 1517, 1485, 1386, 1259, 1173, 955, 841.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₂₂N₃OS: 484.1474, found: 484.1478.

R_f = 0.6 (EtOAc:PE, 2:8).

Mp: 234-236 °C.

3-(4-Methoxyphenyl)-6,7-diphenyl-2-(pyridin-3-yl)pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (116)

Chemical Formula: C₂₉H₂₁N₃OS
Exact Mass: 459,14

A microwave vial containing a stirring bar was charged with the 3-(4-methoxyphenyl)-6,7-diphenyl-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole **106** (50 mg, 0.131 mmol, 1.00 equiv.), in 3 mL of 1,4-dioxane, 3-bromopyridine (31 mg, 0.197 mmol, 1.5 equiv.), tricyclohexylphosphine (7.4 mg, 26.4 μmol, 0.2 equiv.) and Cs₂CO₃ (85 mg, 0.262 mmol, 2.00 equiv.). The tube was evacuated and back-filled with dry argon. Palladium acetate (3 mg, 13.2 μmol, 0.1 equiv.), was added and the mixture was submitted to microwave irradiation under stirring at 150 °C for 1 hours. After cooling down, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **116** (47 mg, 79%) as a yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 5H), 7.46 ?-7.32 (m, 7H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).

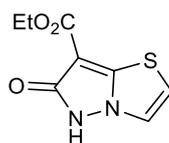
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.7 (Cq), 152.7 (Cq), 149.7 (CH), 149.1 (CH), 137.4 (Cq), 136.2 (CH), 133.6 (Cq), 132.5 (Cq), 131.7 (2xCH), 131.5 (Cq), 129.0 (2xCH), 128.9 (2xCH), 128.8 (Cq), 128.3 (2xCH), 128.1 (CH), 127.9 (2xCH), 126.5 (CH), 123.5 (CH), 119.9 (Cq), 119.6 (Cq), 114.5 (2xCH), 111.5 (Cq), 55.3 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2981, 2836, 1603, 1501, 1429, 1388, 1243, 1026, 679.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₂₂N₂O₂S: 460.1475, found: 460.1478.

R_f = 0.3 (EtOAc:PE, 5:5).

Mp: 138- 40 °C.

Ethyl 6-oxo-5,6-dihydropyrazolo[5,1-*b*]thiazole-7-carboxylate (**122**)

Chemical Formula: C₈H₈N₂O₃S
Exact Mass: 212,03

To a solution of diethyl malonate (10 g, 62.4 mmol), cesium carbonate (49 g, 150 mmol), and carbon disulfide (4.53 mL, 74.9 mmol) in DMSO (90 mL) was added dropwise bromoacetaldehyde diethylacetal (29 mL, 187 mmol) at room temperature. The reaction mixture was heated to 60 °C for 12 h and then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was partitioned between water and Et₂O. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford a crude product, which was used in the next step without further purification. To a solution of the crude product from the previous step in EtOH (90 mL) was added hydrazine hydrate (6.1 mL, 125 mmol) while stirring on a water bath, and the mixture was stirred for 13 h at room temperature. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give crude compound, which was used in the next step without further purification. To the obtained crude product were added 1,4-dioxane (100 mL) and aqueous 5 M HCl (20 mL) in that order, and the mixture was stirred at 60 °C for 4 h. Water was added to the resulting residue, and the resulting solid was filtered, washed with water, and dried under reduced pressure to afford **122** (40.5 g, 28%, 3 steps) as a pale-yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.75 (s, NH), 7.71 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.9 (Cq), 164.4 (Cq), 142.0 (Cq), 122.9 (CH), 111.3 (CH), 90.0 (Cq), 60.7 (CH₂), 14.5 (CH₃).

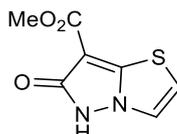
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 1415, 1593, 1462, 1324, 1294, 748, 702, 517.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₈H₉N₂O₃S: 213.0328; found 213.0332.

R_f = 0.6 (DCM:MeOH, 9:1).

Mp: 264-266 °C.

Methyl 6-oxo-5,6-dihydropyrazolo[5,1-*b*]thiazole-7-carboxylate (123)



Chemical Formula: C₇H₆N₂O₃S
Exact Mass: 198,01

Compound **123** was prepared according to the procedure described for the synthesis of **122** using dimethyl malonate (10 g, 62.4 mmol), cesium carbonate (49 g, 150 mmol), and carbon disulfide (4.53 mL, 74.9 mmol) in DMSO (90 mL) was added dropwise bromoacetaldehyde diethylacetal (29 mL, 187 mmol) the resulting solid was filtered, washed with water, and dried under reduced pressure to afford **123** (34%, 3 steps) as a pale-yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.15 (s, 1NH), 8.11 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H).

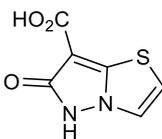
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.7 (Cq), 162.3 (Cq), 144.3 (Cq), 123.8 (CH), 113.1 (CH), 90.8 (Cq), 51.3 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3081, 1698, 1462, 1317, 1287, 788, 715, 622.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₇H₇N₂O₃S: 199.0127; found 199.0131.

R_f = 0.3 (DCM: MeOH, 9:1).

Mp: 254-256 °C.

6-Oxo-5,6-dihydropyrazolo[5,1-*b*]thiazole-7-carboxylic acid (124)

Chemical Formula: C₆H₄N₂O₃S
Exact Mass: 183,99

To a solution of **123** (3 g, 13.6 mmol) in dioxane (40 mL) was added aqueous 5 M NaOH (13 mL, 68 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at 80 °C for 2 h and then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was adjusted to neutral pH with aqueous 5 M HCl at 0 °C. The resulting mixture was concentrated to remove dioxane, and then it was filtered. Solid cake was washed with H₂O and dried under vacuum pressure to afford **124** (2 g, 88%) as a pale-yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.1 (s, NH), 8.1 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.3 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H).

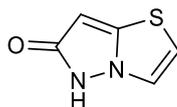
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.9 (Cq), 163.5 (Cq), 144.2 (Cq), 123.6 (CH), 112.9 (CH), 91.6 (Cq).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3120, 1730, 1593, 1462, 1324, 1294, 748, 702, 517.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₆H₅N₂O₃S: 183.9925; found 183.9930.

R_f = 0.3 (DCM:MeOH, 9:1).

Mp: 264-266 °C.

pyrazolo[5,1-*b*]thiazol-6(5H)-one (125)Chemical Formula: C₅H₄N₂OS

Exact Mass: 140,00

To a solution of 6-Oxo-5H-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole-7-carboxylic acid **124** (4.2 g, 13.6 mmol) in 1,4-dioxane (40 mL) and concentrated HCl (20 mL) in that order, and the mixture was stirred at 60 °C for 1.5 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and then was adjusted to weakly acidic pH with solid NaOH under ice cooling. The residue was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and filtered, and then the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EP: EtOAc = 6:4) to afford **125** (1.6 g, 66%) as brown oil.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.8 (s, NH), 7.52 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H).

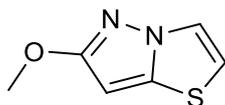
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.2 (Cq), 141.2 (Cq), 121.4 (CH), 108.2 (CH), 82.4 (CH).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3146, 1557, 1414, 1289, 1150, 1013, 720, 670.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₅H₅N₂OS: 141.0116; found 141.0117.

R_f = 0.4 (EP:EtOAc, 6:4).

Mp: 148-150 °C.

6-Methoxypyrazolo[5,1-*b*]thiazole (126)Chemical Formula: C₆H₆N₂OS

Exact Mass: 154,02

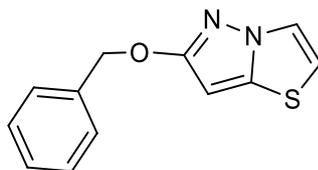
The reaction was carried out as described in general procedure **C** using **125** (100 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq.), cesium carbonate (0.465 g, 1.43 mmol), methane bromide (0.09 mL, 1.43 mmol) in DMF (5 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (EP:EtOAc, 9:1) to afford **126** (80 mg, 74%) as a brown oil.

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.55 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.93 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.7 (Cq), 140.5 (Cq), 122.2 (CH), 107.8 (CH), 81.7 (CH), 56.5 (OCH₃).

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₆H₇N₂OS: 155.0269; found 155.0273.

R_f = 0.4 (EP:EtOAc, 9:1).

6-Benzyloxy-pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (127)Chemical Formula: C₁₂H₁₀N₂OS

Exact Mass: 230,05

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using **125** (100 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq.), cesium carbonate (0.465 g, 1.43 mmol), benzyl bromide (0.17 mL, 1.43 mmol) in DMF (5 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (EP:EtOAc, 5:5) to afford **127** (111 mg, 68%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.58 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.28 (s, 2H).

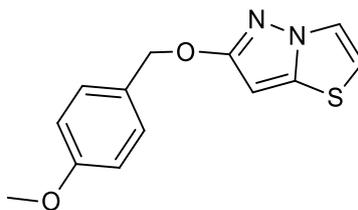
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.9 (Cq), 140.5 (Cq), 136.8 (Cq), 128.5 (2 X CH), 128.1(CH), 127.8 (2 X CH), 122.2 (CH), 108.0 (CH), 82.4 (CH), 71.0 (CH₂).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3136, 1550, 1471, 1461, 1359, 1294, 1013, 830, 735, 699.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₁N₂OS: 231.0584; found 231.0586.

R_f = 0.6 (PE:EtOAc, 6:4).

Mp: 76-78 °C.

6-((4-Methoxybenzyl)oxy)pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (128)Chemical Formula: C₁₃H₁₂N₂O₂S

Exact Mass: 260,06

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using **125** (100 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq.), cesium carbonate (0.465 g, 1.43 mmol), 4-methoxybenzyl bromide (0.21 mL, 1.43 mmol) in DMF (5 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (EP:EtOAc, 5:5) to afford **128** (130 mg, 72%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.58 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

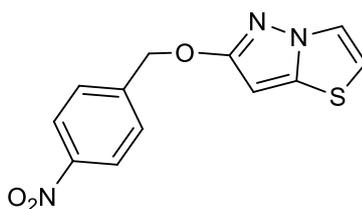
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.9 (Cq), 156.6 (Cq), 140.4 (Cq), 129.7 (2 X CH), 121.2 (CH), 128.9 (Cq), 113.9 (2 X CH), 107.9 (CH), 82.4 (CH), 70.8 (CH₂), 55.3 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3161, 1611, 1505, 1471, 1461, 1359, 1245, 1013, 830, 759, 643.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₃N₂O₂S: 261.0690; found 261.0692.

R_f = 0.6 (PE:EtOAc, 6:4).

Mp: 106-108 °C.

6-((4-Nitrobenzyl)oxy)pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (129)Chemical Formula: C₁₂H₉N₃O₃S

Exact Mass: 275,04

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using **125** (100 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq.), cesium carbonate (0.465 g, 1.43 mmol), 4-nitrobenzyl bromide (309 mg, 1.43 mmol) in DMF (5 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (EP:EtOAc, 6:4) to afford **129** (127 mg, 65%) as a brown solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.39 (s, 2H).

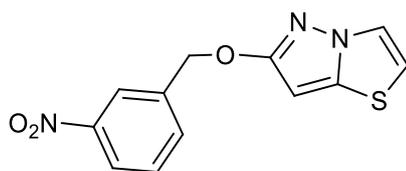
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.0 (Cq), 147 (Cq), 145.4 (Cq), 140 (Cq), 128.6 (2 X CH), 124.0 (2 X CH), 123.1 (CH), 110.5 (CH), 82.7 (CH), 69.5 (CH₂).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3142, 1520, 1467, 1329, 1291, 1045, 830, 733, 589.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₀N₃O₃S: 276.0436; found 276.0438.

R_f = 0.4 (PE:EtOAc, 6:4).

Mp: 185-187 °C.

6-((3-Nitrobenzyl)oxy)pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (130)Chemical Formula: C₁₂H₉N₃O₃S

Exact Mass: 275,04

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using **125** (100 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq.), cesium carbonate (0.465 g, 1.43 mmol), 3-nitrobenzyl bromide (309 mg, 1.43 mmol) in DMF (5 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE:EtOAc, 6:4) to afford **130** (119 mg, 61%) as a brown solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.37 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.40 (s, 1H).

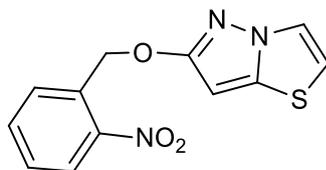
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.2 (Cq), 148.4 (Cq), 140.7 (Cq), 139.2 (Cq), 133.4 (CH), 129.4 (CH), 122.9 (CH), 122.5 (CH), 122.2 (CH), 108.4(CH), 82.4 (Cq), 69.4 (CH₂).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3142, 1506, 1477, 1337, 1294, 1045, 830, 735, 586.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₀N₃O₃S: 276.0436; found 276.0437.

R_f = 0.6 (PE:EtOAc, 6:4).

Mp: 80-82 °C.

6-((2-Nitrobenzyl)oxy)pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (**131**)Chemical Formula: C₁₂H₉N₃O₃S

Exact Mass: 275,04

The reaction was carried out as described in general procedure **C** using **125** (100 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq.), cesium carbonate (0.465 g, 1.43 mmol), 4-nitrobenzyl bromide (309 mg, 1.43 mmol) in DMF (5 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (EP:EtOAc, 6:4) to afford **131** (110 mg, 56%) as a brown solid.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.73 (s, 2H).

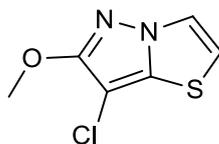
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.2 (Cq), 147.1 (Cq), 140.5 (Cq), 133.9 (CH), 133.8 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 124.9 (CH), 122.2 (CH), 108.3(CH), 82.2 (Cq), 67.7 (CH₂).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3305, 1506, 1477, 1353, 1294, 1045, 830, 727, 682.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₀N₃O₃S: 276.0436; found 276.0437.

R_f = 0.6 (PE:EtOAc, 6:4).

Mp: 96-98 °C.

7-Chloro-6-methoxypyrazolo[5,1-*b*]thiazole (132)Chemical Formula: C₆H₅ClN₂OS

Exact Mass: 187,98

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using **126** (50 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.), *N*-chlorosuccinimide (47 mg, 0.35 mmol, 1.1 eq.) in dry THF (5 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 8/2) to afford **132** as a white solid (57 mg, 80%).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.56 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

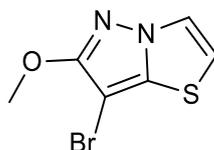
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (Cq), 137.7 (Cq), 122.7 (CH), 108.1 (CH), 86.3 (Cq), 56.8 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3126, 1541, 1507, 1411, 1289, 1137, 1043, 720, 671.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₆H₆ClN₂OS: 188.9887; found 188.9883.

R_f = 0.6 (EP:EtOAc, 8:2).

Mp: 110-112 °C.

7-Bromo-6-methoxypyrazolo[5,1-*b*]thiazole (133)Chemical Formula: C₆H₅BrN₂OS

Exact Mass: 231,93

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using **126** (50 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.), *N*-bromosuccinimide (62 mg, 0.35 mmol, 1.1 eq.) in dry THF (5 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 9/1) to afford **133** as a white solid (52 mg, 71%).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.59 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).

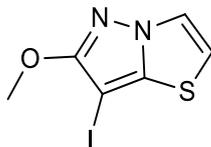
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.7 (Cq), 139.9 (Cq), 122.8 (CH), 108.1 (CH), 69.1 (Cq), 56.9 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3115, 1504, 1411, 1335, 1091, 720, 679.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₆H₅BrN₂OS: 232.9372; found 232.9378.

R_f = 0.4 (EP:EtOAc, 9:1).

Mp: 160-162 °C.

7-Iodo-6-methoxypyrazolo[5,1-*b*]thiazole (134)Chemical Formula: C₆H₅IN₂OS

Exact Mass: 279,92

The reaction was carried out as described in general procedure **D** using **126** (50 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.), *N*-iodosuccinimide (79 mg, 0.35 mmol, 1.1 eq.) in dry THF (5 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 98/2) to afford **134** as a light brown solid (85 mg, 95%).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.68 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

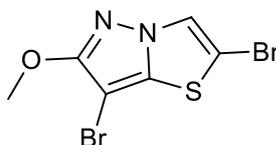
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.7 (Cq), 144.1 (Cq), 123.0 (CH), 108.0 (CH), 56.9 (OCH₃), 30.8 (Cq).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3105, 1504, 1402, 1359, 1083, 726, 675.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₆H₆IN₂OS: 280.9236; found 280.9240.

R_f = 0.6 (EP:EtOAc, 8:2).

Mp: 124-126 °C.

2,7-Dibromo-6-methoxypyrazolo[5,1-*b*]thiazole (135)Chemical Formula: C₆H₄Br₂N₂OS

Exact Mass: 309,84

To a solution of **126** (50 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.) in glacial acetic acid (10 mL) was added sodium acetate (62 mg, 0.76 mmol, 2.2 eq.) and bromine (48 μ L, 4.8 mmol, 3.0 eq.). After being heated at room temperature for 12 h, the reaction was concentrated under vacuum, diluted in CH₂Cl₂ (20 mL), washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (20 mL), brine (20 mL) and dried over MgSO₄ then filtered. Organic phase was concentrated under reduced pressure, and then the residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE 1/9 to 3/9) to afford **135** as a white solid (75 mg, 75%).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.59 (s, 1H), 4.02 (s, 3H).

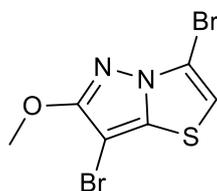
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.5 (Cq), 140.0 (Cq), 123.6 (CH), 96.9 (Cq), 69.8 (Cq), 57.0 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3044, 1525, 1406, 1370, 1122, 1072, 730, 682.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₆H₅Br₂N₂OS: 310.8483; found 310.8485.

R_f = 0.7 (EP:EtOAc, 8:2).

Mp: 168-170 °C.

3,7-Dibromo-6-methoxypyrazolo[5,1-*b*]thiazole (138)Chemical Formula: C₆H₄Br₂N₂OS

Exact Mass: 309,84

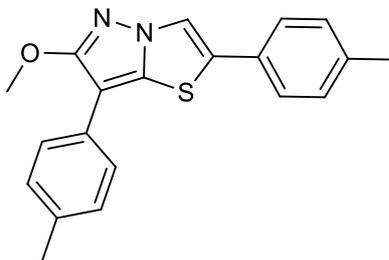
To a solution of **135** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) in THF (5 mL) was LDA (0.1 mL, 0.192 mmol, 1.1 eq.) in -70°C for 1 h, the reaction was concentrated under vacuum, diluted in CH₂Cl₂ (0.1 mL), washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (20 mL), brine (20 mL) and dried over MgSO₄ then filtered. Organic phase was concentrated under reduced pressure, and then the residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE 1/9 to 3/7) to afford **138** as a white solid (38 mg, 78 %).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.58 (s, 1H), 4.05 (s, 3H).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 3043, 1527, 1406, 1370, 1122, 1044, 736, 679.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₆H₅Br₂N₂OS: 310.8483; found 310.8486.

R_f = 0.8 (EP:EtOAc, 8:2).

6-Methoxy-2,7-di-*p*-tolylpyrazolo[5,1-*b*]thiazole (139)Chemical Formula: C₂₀H₁₈N₂OS

Exact Mass: 334,11

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **135** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (42 mg, 0.32 mmol, 2.0 eq.) in degassed dioxane (3 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 9/1) to afford **139** as a white solid (47 mg, 87%).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 4.13 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

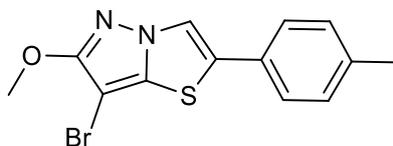
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.8 (Cq), 138.4 (Cq), 136.3 (Cq), 134.7 (Cq), 129.9 (2 X CH), 129.4 (2 X CH), 128.5 (Cq), 128.5 (Cq), 127.0 (Cq), 125.5 (2 X CH), 125.0 (2 X CH), 117.0 (CH), 98.5 (Cq), 55.9 (OCH₃), 21.3 (CH₃), 21.2 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2961, 1615, 1544, 1501, 1410, 1352, 1168, 1061, 868, 790, 691.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉N₂OS: 334.1140; found 334.1144.

R_f = 0.8 (PE:EtOAc, 8:2).

Mp: 144-146 °C.

7-Bromo-6-methoxy-2-(*p*-tolyl)pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (140)

Chemical Formula: C₁₃H₁₁BrN₂OS
Exact Mass: 321,98

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **135** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) and *p*-tolylboronic acid (32 mg, 0.24 mmol, 1.5 eq.) in degassed dioxane (3 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 9/1) to afford **140** as a white solid (45 mg, 87%).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.77 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

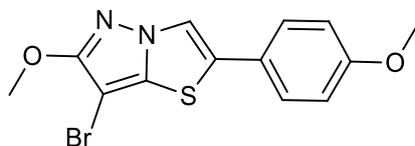
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.2 (Cq), 139.2 (Cq), 138.7 (Cq), 129.9 (2 X CH), 128.1 (Cq), 127.4 (Cq), 125.5 (2 X CH), 117.4 (CH), 69.2 (Cq), 55.9 (OCH₃), 21.3 (CH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2935, 1615, 1527, 1501, 1461, 1352, 1168, 1061, 846, 782, 644.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₂BrN₂OS: 322.9849; found 322.9848.

R_f = 0.7 (PE:EtOAc, 8.5:1.5).

Mp: 146-148 °C.

7-Bromo-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (141)

Chemical Formula: C₁₃H₁₁BrN₂O₂S
Exact Mass: 337,97

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **135** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) and 4-methoxyphenylboronic acid (36 mg, 0.24 mmol, 1.5 eq.) in degassed dioxane (3 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 8/2) to afford **141** as a white solid (38 mg, 71%).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.67 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

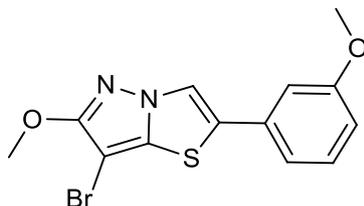
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.1 (Cq), 160.0 (Cq), 139.1 (Cq), 127.2 (Cq), 127.1 (2 X CH), 123.5 (Cq), 116.9 (CH), 114.7 (2 X CH), 69.1 (Cq), 55.9 (OCH₃), 55.4 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2920, 1609, 1519, 1501, 1461, 1359, 1167, 1063, 846, 792, 675.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₂BrN₂O₂S: 338.9797; found 338.9794.

R_f = 0.6 (PE:EtOAc, 8.5:1.5).

Mp: 148-150 °C.

7-Bromo-6-methoxy-2-(3-methoxyphenyl)pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (142)

Chemical Formula: C₁₃H₁₁BrN₂O₂S
Exact Mass: 337,97

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **135** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) and 3-methoxyphenylboronic acid (36 mg, 0.24 mmol, 1.5 eq.) in degassed dioxane (3 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 7/3) to afford **142** as a white solid (30 mg, 55%).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.81 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

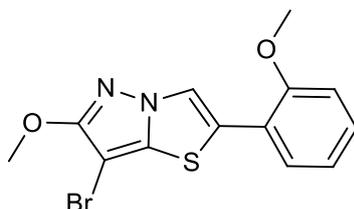
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.4 (Cq), 160.1 (Cq), 139.3 (Cq), 132.3 (Cq), 130.3 (CH), 127.1 (Cq), 118.2 (CH), 118.1 (CH), 113.8 (CH), 111.5 (CH), 69.4 (Cq), 55.9 (OCH₃), 55.4 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2924, 1607, 1523, 1501, 1402, 1359, 1169, 1063, 846, 792, 606.

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₂BrN₂O₂S: 338.9797; found 338.9798.

R_f = 0.5 (PE:EtOAc, 8:2).

Mp: 136-138 °C.

7-Bromo-6-methoxy-2-(2-methoxyphenyl)pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (143)

Chemical Formula: C₁₃H₁₁BrN₂O₂S
Exact Mass: 337,97

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **135** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) and 3-methoxyphenylboronic acid (36 mg, 0.24 mmol, 1.5 eq.) in degassed dioxane (3 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 7/3) to afford **143** as a white solid (22 mg, 40%).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.81 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

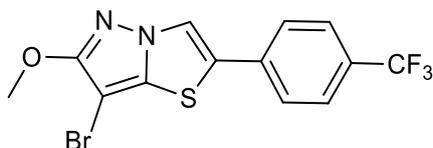
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.4 (Cq), 160.1 (Cq), 139.3 (Cq), 132.3 (Cq), 130.3 (CH), 127.1 (Cq), 118.2 (CH), 118.1 (CH), 113.8 (CH), 111.5 (CH), 69.4 (Cq), 55.9 (OCH₃), 55.4 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 2924, 1607, 1523, 1501, 1402, 1359, 1169, 1063, 846, 792, 606.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₂BrN₂O₂S: 338.9797; found 338.9799.

R_f = 0.5 (PE:EtOAc, 8:2).

Mp: 136-138 °C.

7-Bromo-6-methoxy-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[5,1-*b*]thiazole (144)Chemical Formula: C₁₃H₈BrF₃N₂OS

Exact Mass: 375,95

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **135** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) and 4-trifluorophenylboronic acid (45 mg, 0.24 mmol, 1.5 eq.) in degassed dioxane (3 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 8/2) to afford **144** as a white solid (25 mg, 52%).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.91 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H).

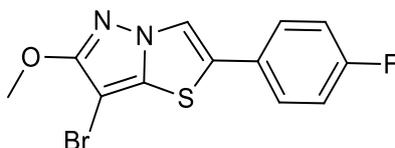
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.8 (Cq), 139.4 (Cq), 134.5 (Cq), 130.3 (q, *J* = 33.3 Hz, Cq), 126.3 (q, *J* = 3.8 Hz, 2 X CH), 125.6 (2 X CH), 125.3 (Cq), 123.80 (q, *J* = 271.7 Hz, Cq), 119.3 (CH), 70.1 (Cq), 57.0 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν: 3107, 2948, 1585, 1495, 1406, 1100, 1005, 802, 792, 683.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₉BrF₃N₂OS: 376.9566; found 376.9565.

R_f = 0.4 (PE:EtOAc, 8.5:1.5).

Mp: 158-160 °C.

7-Bromo-2-(4-fluorophenyl)-6-methoxypyrazolo[5,1-*b*]thiazole (145)Chemical Formula: C₁₂H₈BrFN₂OS

Exact Mass: 325,95

The reaction was carried out as described in general procedure **E** using **135** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) and 4-fluorophenylboronic acid (22 mg, 0.24 mmol, 1.5 eq.) in degassed dioxane (3 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 7/3) to afford **145** as a white solid (30 mg, 58%).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.74 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.0 (Cq), 163.4 (Cq), 161.5 (Cq), 139.2 (Cq), 127.48 (d, *J* = 8.2 Hz 2X CH), 127.19 (d, *J* = 3.4 Hz, Cq), 126.1 (Cq), 117.9 (d, *J* = 1.6 Hz, CH), 116.4 (d, *J* = 22.1 Hz, 2 X CH), 69.5 (Cq), 56.9 (OCH₃).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3104, 2954, 1576, 1499, 1405, 1235, 1121, 1005, 738, 683.

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₉BrFN₂OS: 326.9597; found 326.9597.

R_f = 0.4 (PE:EtOAc, 8.5:1.5).

Mp: 176-178 °C

Références bibliographiques

1. Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777-2812.
2. a) Schreiber, S. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1127-1152. b) Schreiber, S. L. *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 51-60. c) Stockwell, B. R. *Nat. Rev. Genet.* **2000**, *1*, 116-125. d) O' Connor, C. J.; Laraia, L.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4332-4345.
3. Spandl, R. J.; Diaz-Gavilan, M.; O' Connell, K. M. G.; Thomas, G. I.; Spring, D. R. *Chem. Rec.* **2008**, *8*, 129-142.
4. O'Connell, K. M.; Galloway, W. R.; Spring, D. R. *Synthesis: Basics and Applications in Organic Synthesis, Drug Discovery, and Chemical Biology* **2013**, 1-26.
5. Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3867-3870.
6. (a) Galloway, W. R. J. D.; Bender, A.; Welch, M.; Spring, D. R. *Chem. Commun.* **2009**, *18*, 2446-2462; (b) O' Connor, C. J.; Beckmann, H. S. G.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4444-4456; (b) Nielsen, T. E.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (1), 48-56.
7. N.-T. Ha-Duong, S. Dijols, C. Marques-Soares, C. Minoletti, P. M. Dansette, D. Mansuy, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3622-31. (b) T. de Paulis, K. Hemstapat, Y. Chen, Y. Zang, S. Saleh, D. Alagille, R. M. Baldwin, G. D. Tamagnan, P.J. Conn. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 3332-44.
8. C. Lamberth, *Heterocycles*, **2007**, *71*, 1467-1502.
9. H. B. Schroter, D. Neumann, A. R. Katritzky, R. J. Swinbourne, *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 2895-97.
10. Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984-7034.
11. Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M. biologically active pyrazole derivatives. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 16-41.
12. Samuel Gibson, Ross McGuire, et David C. Rees, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, *39*, 4065-72.
13. D. K. Jung, M. J. Alberti, *WO2006086539*, **2006**; *Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 249218.
14. A. Arques et coll., *Synthesis*. **1981**, *11*, 910-12.
15. P. Molina, A. Arques, H. Hernandez, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 627-638.

Références bibliographiques

16. S. Clementi et coll., « H. J. Bestmann, Dr. K. Rostock, and cand. Chem. H. Dornauer, *Angew. Chem. internat. Edit.* **5**, **1966**, *3*, 288-298.
17. Belaroussi, R et coll., *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *21*, 3550-58.
18. Belaroussi, R. et coll. *RSC Advances*, **2018**, *8*, 732-41.
19. A. Santagati, J. Longmore, S. Guccione, T. Langer, E. Tonnel, M. Modica, M. Santagati, L. M. Scolaro, F. Russo, *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 973-85.
20. G.-H. Tian, G.-X. Xia, W.-X. Jin, X.-J. Chen, S.-A. Lai, Y.-B. Wei, R.-Y. Ji, J.-S. Shen, *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 241-45.
21. Andrew S. Felts et coll., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 894-1900.
22. Belaroussi rabiaa « *Thèse de doctorat* »; Université d'Orléans (France), **2016**.
23. Kang et al « Phosphonium Coupling in the Direct Bond Formations of Tautomerizable Heterocycles via C–OH Bond Activation, *European Journal of Organic Chemistry*, **2009**, *34*, 11300-11302.
24. So-Yeop Han et Young-Ah Kim, « Recent Development of Peptide Coupling Reagents in Organic Synthesis », *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2447-67.
25. Fu-An Kang et coll., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1957-1960.
26. Fu-An Kang, Zhihua Sui, et William V. Murray, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *4*, 461-479.
27. Wan, Z.-K.; Binnun, E.; Wilson, D. P.; Lee, J. *Org Lett*, **2005**, *7*, 5877-80.
28. Ashton, T. D.; Scammells, P. *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 49-58.
29. Zhao-Kui Wan et coll., « The Scope and Mechanism of Phosphonium-Mediated S_NAr Reactions in Heterocyclic Amides and Ureas », *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *26*, 10194-210.
30. Christopher G. Levins et Zhao-Kui Wan. *Organic Letters* **2008**, *10*, 1755-58.
31. Kang et coll., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 461–479.
32. Fu-An Kang, Zhihua Sui, et William V. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *34*, 11300-302.
33. Vaibhav P. Mehta, Sachin G. Modha, et Erik V. Van der Eycken, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 976-979.
34. Shui-Ming Li et coll., *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 12840-49.
35. Čerňová, M.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *Synlett* **2012**, *23*, 1305–1308.

Références bibliographiques

36. L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260-61.
37. a) L. S. Liebeskind, J. Srogl, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979-81; b) M. Egi, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801-2.
38. N. Leconte, A. Keromnes-Wuillaume, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Synlett* **2007**, *20*, 204-210.
39. a) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803-05; b) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Synlett* **2002**, *3*, 447-50.
40. Carrie Kusturin et coll. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4349-4352.
41. Janette M. Villalobos, Jiri Srogl, et Lanny S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734-35.
42. Alenka Lengar et C. Oliver Kappe, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 771-774.
43. H. Prokopcova, L. Pisani, C. O. Kappe, *Synlett*, **2007**, *1*, 43
44. Qi Sun, Franck Suzenet, et Gérald Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3473-76.
45. Sandrina Silva et coll. *Org. Lett.* **2008**, *5*, 853-856.
46. Carrie L. Kusturin, Lanny S. Liebeskind, et William L. Neumann. *Organic Letters.* **2002**, *6*, 983-85.
47. H. Prokopcová, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3674-3676.
48. Villalobos, Srogl, et Liebeskind, *J. AM. CHEM. SOC.* **2007**, *129*, 15734-15735.
49. L. S. Liebeskind, H. Yang, H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 1445-1449.
50. Zhihui Zhang, Matthew G. Lindale, et Lanny S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6403-10.
51. M. Koley, L. Wimmer, M. Schnürch, M. D. Mihovilovic, *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 1368-1373.
52. P. Ghosh, B. Ganguly, E. Perl, S. Das, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2751-2756.
53. Guan-Nan Liu, Rong-Hua Luo, Yu Zhou, Xing-Jie Zhang, *Molecules*, **2016**, *21*, 1198-1205.
54. Hai-Jun Chen et coll., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 876-79.
55. Anne J. Rüger, Martin Nieger, et Stefan Bräse, *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 8823-29.
56. H, ChenYong, Qiang ShenJia, LiFa-Jun Nan, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **2010**, *20*, 2876-2879

Références bibliographiques

57. Jonathan Elie « *Thèse de doctorat* » ; Université d'Orléans (France), **2016**.
58. Vilsmeier A., Haack A., Ber. *Dtsch. Chem. Ges.*, **1927**, *60*, 119-122.
59. a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-23; b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-48; c) E. Erdik, *Tetrahedron* 1992, *48*, 9577-9648.
60. P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-34.
61. N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-19.
62. A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *30*, 6722-37.
63. M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 927-28.
64. A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901-02.
65. a) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348-49; b) J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609-11.
66. G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13109-10.
67. a) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4708-09; b) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232-33.
68. R. Kuwano, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6479-86.
69. a) J. Yin, M. M. Zhao, M. A. Huffman, J. M. McNamara, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3481-84; b) K. T. J. Loones, B. U. W. Maes, R. A. Dommissie, G. L. F. Lemiere, *Chem. Commun.* **2004**, *21*, 2466-67.
70. J.-H. Lee, C.-G. Cho, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 65-69.
71. a) D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-73; b) K. W. Anderson, R. E. Tundel, T. Ikawa, R. A. Altman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6523-25; c) N. Pottabathini, S. Bae, P. Pradhan, H.-G. Hahn, H. Mah, M. K. Lakshman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7188.
72. C. Enguehard, H. Allouchi, A. Gueiffier, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4367-69.
73. M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217-19.
74. R. Kranich, K. Eis, O. Geis, S. Muhle, J. W. Bats, H.-G. Schmalz, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2874-94.
75. a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413-14; b) J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158-74.

Références bibliographiques

76. M. Kranenburg, Y. E. M. Van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, *Organometallics* **1995**, *14*, 3081-89.
77. J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043-48.
78. S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10251-63.
79. S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, G. Zappia, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2539-41.
80. G. A. Artamkina, A. G. Sergeev, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4381-84.
81. Pulici, M.; Marchionni, C.; Piutti, C.; Gasparri, F. WO 2010070060 **2010**; *Chem. Abstr.* **2010**, *153*, 877-82 .
82. Molina, P.; Arques, A.; Velasc, M.D.; Villalgorido, J.M. *Synthesis*. **1988**, *9*, 729-733.
83. Molina, P.; Arques, A.; Velasco, M.; Villalgorido, J. M. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1323-1332.
84. Takahashi et coll. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8450-8463.
85. Xiaoyun Lu et coll., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2016**, *26*, 5916-19.
86. Peseke, K.; Vogel, C.; Bohn, I. *DD 157705*, **1982**.
87. Zhongwen Wang, Jun Ren, et Zhengming Li, *Synthetic Communications*, **2000**, *30*, 4763-69.
88. Takahashi et coll., *WO 2011043381*, **2011**.
89. P.Toto, J. Chenault, A. El Hakmaoui, M. Akssira, et G. Guillaumet, *Synthetic Communications*, **2008**, *38*, 674-83.
90. Molina, P.; Arques, A.; Velasco, M.; Villalgorido, J. M. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1313-1322.
91. Wolfgang Hanefeld et Martin Schlitzer, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1994**, *31*, 1719-20.
92. Takahashi et coll., *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8450-8463.
93. Y. Nishigaya, K. Umei, E. Yamamoto, Y. Kohno, S. Seto, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5963-66.
94. S. Grosse, « *Thèse de doctorat* »; Université d'Orléans (France), **2014**.
95. a) S. Chuprakov, N. Chernyak, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2333-2336. (b) H. A. Chiong, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449-1451. (c) C. Hoarau, A.

Références bibliographiques

- Du Fou de Kerdaniel, N. Bracq, P. Grandclaudon, A. Couture, F. Marsais, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573–8577.
96. (a) B. D. Dangel, K. Godula, S. W. Youn, B. Sezen, D Sames. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11856-57; (b) Hughes, C. C.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569-72; (c) Bowie, A. L.; Hughes, C. C.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5207-09.
97. J. Lu, X. Tan, C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7768-70.
98. (a) F. Bellina, S. Cauteruccio, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 693-703; (b) Bellina, F.; Cauteruccio, S. Rossi, R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 774-90; (c) F. Bellina, C. Calandri, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1970-72; (d) Y. Kondo, T. Komine, T. Sakamoto, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3111-13; (e) A. Mori, A. Sekiguchi, K. Masui, T. Shimada, M. Horie, K. Osakada, M. Kawamoto, T. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1700-01.
99. (a) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848-49; (b) M. Lafrance, D. Lapointe, K. Fagnou, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6015-20; (c) B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826-34.
100. (a) D. García-Cuadrado, P. de Mendosa, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-81; (b) S. Pascual, P. de Mendosa, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6021-28.
101. (a) M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754-56; (b) M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496-97.
102. (a) S. Chuprakov, N. Chernyak, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2333-2336. (b) H. A. Chiong, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449-1451. (c) C. Hoarau, A. Du Fou de Kerdaniel, N. Bracq, P. Grandclaudon, A. Couture, F. Marsais, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573–8577.
103. Ibtissam BASSAUDE, « *Thèse de doctorat* »; Université d'Orléans (France), **2013**.
104. Chloé COPIN, « *Thèse de doctorat* »; Université d'Orléans (France), **2013**.
105. Mikaël Le Meur, Stéphane Bourg, Stéphane Massip, Mathieu Marchivie, Christian Jarry, Gérald Guillaumet, and Sylvain Routier. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3704–3714.
106. Takahashi et coll., *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8450–8463.

Références bibliographiques

107. A. Vaitiekunas and F. F. Nord, *Nature*, **1951**, *168*, 875–876.
108. A. Vaitiekunas and F. F. Nord, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 1764–1768.
109. J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 139–147.
110. J. F. Hlich, *Prog. Heterocycl. Chem.*, **1994**, *6*, 1–35.
111. Coulson, D. R., Satek, L. C.; Grim, S. O. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121-124.

Abdelaziz EJJOUMMANY

Design et fonctionnalisation d'hétérocycles originaux de type bicycliques [5-5] et tricycliques [6-5-6] à visée thérapeutique potentielle

Résumé :

L'accès à de nouveaux composés hétérocycliques originaux biologiquement actifs, constitue l'un des principaux objectifs de notre groupe de recherche. Dans ce contexte, les travaux de cette thèse ont pour but principal, la conception de trois nouvelles familles de composés hétérocycliques contenant un motif pyrazolique susceptibles de présenter des activités biologiques, à savoir les pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine, les pyrrolo[3,4-*c*]pyrazoles et les pyrazolo[5,1-*b*]thiazoles.

Ce manuscrit est essentiellement dédié à un travail de méthodologie décrivant les différentes voies d'accès à ces hétérocycles originaux, tricyclique et bicycliques potentiellement modulables. La réactivité de ces synthons clés est ensuite étudiée avec divers procédés de fonctionnalisation palladocatalysés (Activation au PyBrOP-(hétéro)arylation, Liebeskind-Srogl, Suzuki-Miyaura, Buchwald-Hartwig, C-H arylation, substitution nucléophile aromatique) pour élaborer d'intéressantes chimiothèques construites autour de ces structures inédites, ouvrant ainsi de nombreuses perspectives pharmacologiques.

Mots clés : pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine, pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole, pyrazolo[5,1-*b*]thiazole, réactions pallado-catalysées, activation au PyBrOP, substitution nucléophile aromatique.

Design and functionalization of original heterocycles bicyclic [5-5] and tricyclic [6-5-6] with potential therapeutic

Summary :

The access to new original biologically active heterocyclic compounds, is one of the main objectives of our research group. In this context, the main purpose of this thesis is the design of three new families of heterocyclic compounds containing a pyrazolic motif that may exhibit biological activities, namely pyrido[1',2':1.5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine, pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole and pyrazolo[5,1-*b*]thiazole.

thiazoles.

This manuscript is essentially dedicated to a methodology work describing the different routes of access to these originals and potentially modular tricyclic and bicyclic precursors. The reactivity of these key synthons is then studied towards aromatic nucleophilic substitutions reactions and various pallado-catalyzed methods of functionalization (Activation with PyBrOP- (hetero) arylation, Liebeskind-Srogl, Suzuki-Miyaura, Buchwald-Hartwig, C-H arylation, aromatic nucleophilic substitution) to develop interesting libraries built around these unusual structures, thus opening numerous pharmacological perspectives.

Keywords: pyrido[1',2':1,5]pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine, pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole, pyrazolo[5,1-*b*]thiazole, pallado-catalyzed reactions, PyBrOP activation, aromatic nucleophilic substitution.



Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) Université
d'Orléans, UFR Sciences Rue de Chartres, B.P.6759, 45067
Orléans Cedex 2-France

