

Synthèse de pyrazolo[3,4-*b*]pyridines & Évaluation dans un couplage croisé décarbox(n)ylant

Dr. Maïwenn Jacolot & Pr. Florence Popowycz
UMR CNRS 5246, ICBMS - INSA Lyon, UCBL, CNRS, CPE

contact: maiwenn.jacolot@insa-lyon.fr ; florence.popowycz@insa-lyon.fr

Une multitude d'hétérocycles aromatiques présentent une structure bicyclique azotée. Parmi ceux-ci, le motif pyridine-*b*-bicyclique est extrêmement fréquent, et se compose d'une pyridine accolée à un autre cycle aromatique. Le noyau pyrazolo[3,4-*b*]pyridine possède un noyau pyridine accolé à un pyrazole. Ce motif est présent dans une multitude de composés présentant une activité biologique, comme des analgésiques,¹ des anti-inflammatoires,² des vasodilatateurs,³ des anxiolytiques,⁴ des agents antidiabétiques,⁵ antitumoraux,⁶ des antirétroviraux⁷ ou des antileishmanioses (Figure 1).⁸ De notre côté, en collaboration avec l'équipe Microbiologie, Adaptation et Pathogénie (UMR5240), nous avons pu montrer que certaines molécules possédaient des activités biologiques (bactéricides ou bactériostatiques).

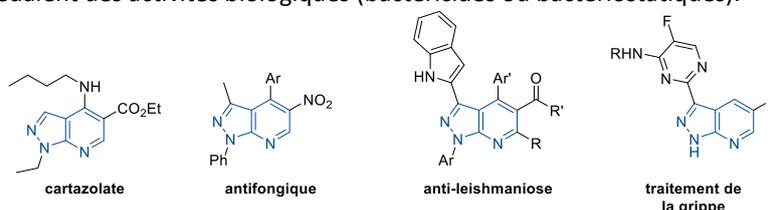


Figure 1. Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines d'intérêt thérapeutique

Malgré l'importance du noyau pyrazolo[3,4-*b*]pyridine présent dans de nombreux principes actifs pharmaceutiques ou API (Active Pharmaceutical Ingredient) couvrant un large domaine d'activités biologiques, les transformations synthétiques sur le noyau pyridinique de ce *scaffold* sont peu nombreuses,⁹ et répondent très peu aux enjeux contemporains (1) reposant sur le développement de méthodologies de fonctionnalisation plus éco-compatibles et directes (*économie d'étapes et d'atomes*), (2) tout en proposant davantage de possibilités d'ouverture de l'espace chimique de fonctionnalisation en termes de sites et de diversités de substitution. En réponse à ce verrou synthétique ambitieux et au vu de l'intérêt de ces structures azotées bicycliques dans le développement d'un candidat médicament, ce projet collaboratif portera sur le développement de **méthodologies innovantes et directes de fonctionnalisations tardives (Late Stage Functionalization) métallo-catalysées sur ce *scaffold* bicyclique dans le but d'élaborer des architectures moléculaires complexes à haute valeur ajoutée qui participeront aux innovations futures dans les sciences du vivant.**

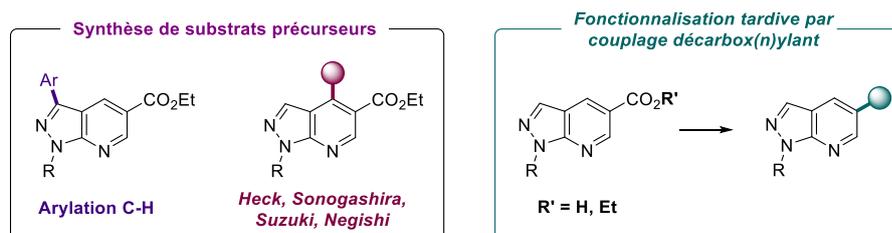


Schéma 1. Objectif du Stage de Master 2

L'étudiant-e de master M2 en synthèse organique recruté-e dans l'équipe COB à l'ICBMS (Lyon) aura la charge de préparer les substrats précurseurs et d'optimiser la réaction de couplage croisé décarboxylant ou décarbonylant (Schéma 1) en collaboration avec l'équipe du Prof. Christophe Hoarau et du Dr. Cédric Schneider du laboratoire COBRA (Rouen).

¹ (a) Gaston, M. A.; Dias, L. R. S.; Freitas, A. C. C.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J. *Pharm. Acta Helv.* **1996**, *71* (3), 213–219. (b) Höhn, H.; Denzel, T. US1973/3755340, **1973**.

² (a) Ochiai, H.; Ishida, A.; Ohtani, T.; Kusumi, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, S.; Takeda, H.; Obata, T.; Nakai, H.; Toda, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12* (15), 4089–4100. (b) Revesz, L.; Blum, E.; Di Padova, F. E.; Buhl, T.; Feifel, R.; Gram, H.; Hiestand, P.; Manning, U.; Neumann, U.; Rucklin, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (2), 262–266. (c) Allen, D.; Coe, D.; Cook, C.; Dowle, M.; Edlin, C.; Hamblin, J.; Johnson, M.; Jones, P.; Knowles, R.; Lindvall, M.; Mitchell, C.; Redgrave, A.; Trivedi, N.; Ward, P. WO2004/024728, **2004**. (d) Palle, V.; Balanchandran, S.; Gupta, N.; Khairnar, V.; Ramaiah, R.; Ray, A.; Dastidar, S. WO2007/031838, **2007**.

³ Straub, A.; Benet-Buckholz, J.; Fröde, R.; Kern, A.; Kohlsdorfer, C.; Schmitt, P.; Schwarz, T.; Siefert, H.-M.; Stasch, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10* (6), 1711–1717.

⁴ (a) Patel, J. B.; Malick, J. B.; Salama, A. I.; Goldberg, M. E. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *23* (4), 675–680. (b) Bare, T. M.; McLaren, C. D.; Campbell, J. B.; Firor, J. W.; Resch, J. F.; Walters, C. P.; Salama, A. I.; Meiners, B. A.; Patel, J. B. *J. Med. Chem.* **1989**, *32* (12), 2561–2573.

⁵ Höhn, H.; Polacek, I.; Schulze, E. *J. Med. Chem.* **1973**, *16* (12), 1340–1346.

⁶ Huang, S.; Lin, R.; Yu, Y.; Lu, Y.; Connolly, P. J.; Chiu, G.; Li, S.; Emanuel, S. L.; Middleton, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (5), 1243–1245.

⁷ Tucker, T. J.; Sisko, J. T.; Tynebor, R. M.; Williams, T. M.; Felock, P. J.; Flynn, J. A.; Lai, M.-T.; Liang, Y.; McGaughey, G.; Liu, M.; Miller, M.; Moyer, G.; Munshi, V.; Perlow-Poehnell, R.; Prasad, S.; Reid, J. C.; Sanchez, R.; Torrent, M.; Vacca, J. P.; Wan, B.-L.; Yan, Y. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (20), 6503–6511.

⁸ De Mello, H.; Echevarria, A.; Bernardino, A. M.; Canto-Cavalheiro, M.; Leon, L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5427–5432.

⁹ (a) Lavrard, H.; Popowycz, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 600. (b) Lavrard, H.; Larini, P.; Popowycz, F. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4203. (c) Lavrard, H.; Popowycz, F. *Synthesis*. **2018**, 998.