

Université de Nantes
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Synthèse et évaluation pharmacologique de composés azahétérocycliques à visée antitumorale

Thèse de doctorat

École doctorale : Biologie, Santé
Discipline : Pharmacie
Spécialité : Chimie thérapeutique

Présentée et soutenue à huis-clos par

Julien DEFAUX

Le 4 décembre 2009, devant le jury ci-dessous

Rapporteurs : M. Alain Gueiffier, Professeur, Université de Tours.
M. Frédéric Fabis, Professeur, Université de Caen.

Examineurs : M. Marc Le Borgne, Professeur, Université de Lyon.
M. Matthias Gerlach, Directeur de recherche, Æterna Zentaris, Frankfurt.

Directeur de thèse : M. Pascal Marchand, Maître de conférences, Université de Nantes.

*À la mémoire de Michel,
Catherine,
Isabelle.*

Université de Nantes
UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques

Synthèse et évaluation pharmacologique de composés azahétérocycliques à visée antitumorale

Thèse de doctorat

École doctorale : Biologie, Santé
Discipline : Pharmacie
Spécialité : Chimie thérapeutique

Présentée et soutenue à huis-clos par

Julien DEFAUX

Le 4 décembre 2009, devant le jury ci-dessous

Rapporteurs : M. Alain Gueiffier, Professeur, Université de Tours.
M. Frédéric Fabis, Professeur, Université de Caen.

Examineurs : M. Marc Le Borgne, Professeur, Université de Lyon.
M. Matthias Gerlach, Directeur de recherche, Æterna Zentaris, Frankfurt.

Directeur de thèse : M. Pascal Marchand, Maître de conférences, Université de Nantes

REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué en collaboration avec les laboratoires Æterna Zentaris et la région des Pays de la Loire au sein Département de pharmacochimie du Laboratoire IICiMed dirigé par Madame le Professeur Muriel Duflos que je remercie de m'avoir accueilli.

Je remercie Monsieur Pascal Marchand, Maître de conférences, pour m'avoir proposé ce sujet de recherche, puis encadré avec dynamisme, disponibilité, bonne humeur afin que je mène à bien ce travail.

Je remercie tout particulièrement Monsieur Alain Gueiffier, Professeur à l'Université François Rabelais de Tours au Laboratoire de Chimie Thérapeutique, ainsi que Monsieur Frédéric Fabis, Professeur à l'Université de Caen-Basse Normandie au Centre d'Études et de Recherche sur le Médicament de Normandie, qui ont accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs.

Je tiens également à remercier Monsieur Marc Le Borgne, Professeur à l'Institut Fédératif de Lyon Est, au laboratoire Hormones, Stéroïdes et Protéines de Liaisons, pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse ainsi que pour sa sympathie et sa disponibilité durant l'encadrement de la première partie de cette thèse.

Je tiens également à remercier Monsieur Matthias Gerlach, Directeur de recherche des laboratoires Æterna Zentaris, pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse et pour m'avoir apporté, avec Monsieur Eckhard Gunther, un soutien sans faille durant ces trois années.

Je remercie les chercheurs du laboratoire IICiMed, Monsieur Cédric Logé, Monsieur Marc-Antoine Bazin, et Monsieur Jean-Michel Robert pour leurs conseils, leur disponibilité et leur sympathie.

Je remercie mes camarades doctorants Vincent, Francis, Julien, Céline, Rémi, Amélie et post-doctorants Maud, Nicolas, Céline, Anne pour m'avoir permis de passer ces trois dernières années dans un climat jovial et motivant.

Je remercie Marie-René, Patricia, Carine, Martine, Céline et Alain pour leur joie de vivre quotidienne et leur disponibilité.

REMERCIEMENTS

Je remercie Nicolas et France pour l'aide qu'ils m'ont apportée dans la réalisation de ce travail.

Je remercie toutes mes familles (parentale, mussipontaine, "colocataire", et germanique) pour leur accompagnement et leur soutien sur le chemin qui m'a mené jusqu'à la réalisation de cette thèse.

Enfin, je tiens à remercier Cécile, ma merveilleuse compagne, pour sa patience et son accompagnement de tous les jours.

I	INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
I.1.	Épidémiologie	1
I.1.1.	Épidémiologie mondiale	1
I.1.2.	Épidémiologie française	2
I.2.	Généralités sur le cancer	2
I.2.1.	Définition	2
I.2.2.	Type de cancers	3
I.2.3.	Causes des cancers	4
I.3.	Les traitements du cancer	5
I.3.1.	Chirurgie	5
I.3.2.	Radiothérapie	6
I.3.3.	Thérapie génique	7
I.3.4.	Chimiothérapie	8
I.3.4.1.	Action centrée sur le système hormonal	9
I.3.4.2.	Action centrée sur le système immunitaire	13
I.3.4.2.1.	Les cytokines	14
I.3.4.2.2.	Les anticorps monoclonaux	15
I.3.4.3.	Action centrée sur l'ADN	16
I.3.4.3.1.	Les antimétabolites	17
I.3.4.3.1.1.	Antifoliques	17
I.3.4.3.1.2.	Antipirimidines	18
I.3.4.3.1.3.	Antipurines	19
I.3.4.3.1.4.	Inhibiteurs de la ribonucléotide réductase	20
I.3.4.3.2.	Agents alkylants	20
I.3.4.3.3.	Agents stabilisant des coupures d'ADN	25
I.3.4.3.4.	Agents induisant des coupures d'ADN	27
I.3.4.4.	Action centrée sur le fuseau mitotique	28
I.3.5.	Limitations et perspectives de la chimiothérapie antitumorale	30
II	LES INHIBITEURS DE PROTÉINES KINASES	32
II.1.	Définition et inhibition d'une protéine kinase	32
II.2.	Voies complexes de signalisation	38
II.2.1.	Les récepteurs	38
II.2.1.1.	Les récepteurs à activité protéine kinase	39
II.2.1.1.1.	Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK)	39
II.2.1.1.2.	Les récepteurs à activité sérine/thréonine kinase (RSTK)	41
II.2.1.2.	Les récepteurs couplés à une protéine cytosolique	42
II.2.1.2.1.	Les récepteurs de cytokines	42
II.2.1.2.2.	Les immuno-récepteurs	43
II.2.1.2.3.	LES TNFR	44
II.2.1.3.	Les récepteurs hélicoïdaux couplés aux protéines G	44
II.2.2.	Voies de transduction	44
II.2.2.1.	Voie des MAP Kinases	45
II.2.2.2.	Voie PI3K/Akt	49
II.3.	Cycle cellulaire	52
II.3.1.	Les kinases Aurora	55
III	TRAVAUX ANTÉRIEURS ET OBJECTIFS DE RECHERCHE	61

IV	PARTIE THÉORIQUE	63
IV.1.	Aperçu bibliographique	63
IV.1.1.	Applications en Chimie Thérapeutique des 1,5-naphtyridines	63
IV.1.1.1.	Agents anti-inflammatoires	63
IV.1.1.2.	Antagonistes non-compétitifs de m-GluR5	64
IV.1.1.3.	Agents antipaludéens	65
IV.1.1.4.	Inhibiteurs du virus de l'immunodéficience humaine	66
IV.1.1.5.	Agents antibactériens	67
IV.1.1.6.	Antitumoraux	68
IV.1.1.6.1.	Inhibition de la kinase Akt (ou PKB)	68
IV.1.1.6.2.	Inhibition du TGF	69
IV.1.1.7.	Conclusion	69
IV.1.2.	Synthèse et réactivité des dérivés 1,5-naphtyridiniques	70
IV.1.2.1.	Synthèse des dérivés 1,5-naphtyridiniques	70
IV.1.2.1.1.	Synthèse de dérivés 1,5-naphtyridiniques par cyclisation intramoléculaire	70
IV.1.2.1.1.1.	Cyclisation au niveau de la liaison a	70
IV.1.2.1.1.2.	Cyclisation au niveau de la liaison b	71
IV.1.2.1.1.3.	Cyclisation au niveau de la liaison c	72
IV.1.2.1.2.	Synthèse de dérivés 1,5-naphtyridiniques par cyclisation intermoléculaire	73
IV.1.2.1.2.1.	Avec un synthon apportant un atome de carbone	73
IV.1.2.1.2.2.	Avec un synthon apportant deux atomes de carbone	74
IV.1.2.1.2.3.	Avec un synthon apportant trois atomes	75
IV.1.2.2.	Réactivité de la 1,5-naphtyridine et ses dérivés	80
IV.1.2.2.1.	Réactivité de la 1,5-naphtyridine	80
IV.1.2.2.2.	Réactivité des N-oxydes de 1,5-naphtyridine	85
IV.1.2.2.3.	Réactivité des 1,5-naphtyridinones (ou 1,5-naphtyridinols)	87
IV.1.2.2.4.	Réactivité des nitro-1,5-naphtyridines	88
IV.1.2.2.5.	Réactivité des halogéno-1,5-naphtyridines	89
IV.1.2.2.6.	Réactivité des 1,5-naphtyridinamines	93
IV.2.	Travaux réalisés	95
IV.2.1.	Stratégie de synthèse	95
IV.2.2.	Synthèse des 1,5-naphtyridine urées <i>via</i> la cyclisation de Gould-Jacobs (Voie A)	97
IV.2.2.1.	Synthèse de la 3-amino-5-bromopyridine	97
IV.2.2.2.	Synthèse des 2-[(5-arylpyridin-3-yl)amino]but-2-enedioates de diéthyle	98
IV.2.2.3.	Synthèse des 4-oxo-7-aryl-1,4-dihydro-1,5-naphtyridine-2-carboxylates d'éthyle	101
IV.2.2.4.	Synthèse des dérivés des 7-aryl-1,5-naphtyridine-2-carboxylates d'éthyle	102
IV.2.2.5.	Synthèse des dérivés des 1,5-naphtyridin-2-amides	105
IV.2.2.5.1.	Synthèse des dérivés des 1,5-naphtyridin-2-amides <i>via</i> l'acide carboxylique (Voie A1)	106
IV.2.2.5.2.	Synthèse directe des dérivés des 1,5-naphtyridin-2-amides (Voie A2)	107
IV.2.2.6.	Synthèse des 1,5-naphtyridine urées à partir de leurs amides correspondants	108
IV.2.2.7.	Conclusions	111
IV.2.3.	Synthèse des 1,5-naphtyridine (thio)urées <i>via</i> la cyclisation de Skraup (Voie B)	112
IV.2.3.1.	Synthèse de la 3-bromo-1,5-naphtyridine	112
IV.2.3.2.	Synthèse du 1-oxyde de 7-bromonaphtyridine	114
IV.2.3.3.	Synthèse des 7-bromo-1,5-naphtyridinamines	114
IV.2.3.4.	Synthèse des 1,5-naphtyridines finales	116
IV.2.3.4.1.	Synthèse des 1,5-naphtyridine urées finales	116
IV.2.3.4.1.1.	Synthèse des 1,5-naphtyridines urées 2,7-disubstituées	116
IV.2.3.4.1.2.	Synthèse des 1,5-naphtyridines urées 4,7-disubstituées	119
IV.2.3.4.2.	Synthèse des 1,5-naphtyridine thiourées finales	125
IV.2.4.	Conclusion	126
V	ÉTUDE ET RÉSULTATS PHARMACOLOGIQUES	127
V.1.	Test sur kinases recombinantes	127
V.1.1.	Protocole	127
V.1.2.	Résultats et discussion	128

V.2. Test sur lignées cellulaires.....	131
V.2.1. Test XTT	131
V.2.1.1. Principe.....	131
V.2.1.2. Protocole.....	132
V.2.2. Test Alamar Blue	133
V.2.2.1. Principe.....	133
V.2.2.2. Protocole.....	133
V.2.3. Résultats et discussion.....	134
V.3. Tests ADME	135
V.3.1. Test de perméabilité membranaire	135
V.3.1.1. Principe et méthode	135
V.3.1.2. Résultats et discussion	137
V.3.2. Test de stabilité	137
V.3.2.1. Stabilité métabolique.....	137
V.3.2.1.1. Principe et méthodes	137
V.3.2.1.2. Résultats et discussion.....	138
V.3.2.2. Stabilité plasmatique	139
V.3.2.2.1. Principe et méthode.....	139
V.3.2.2.2. Résultats et discussion.....	140
V.3.3. Test d'inhibition et d'induction des cytochromes 450	140
V.3.3.1. Principes et méthode.....	140
V.3.3.2. Résultats et discussion	142
V.3.4. Test des canaux potassiques hERG.....	142
V.3.4.1. Principe et méthode	142
V.3.4.2. Résultats et discussion.....	144
V.3.5. Test de solubilité	144
V.3.5.1. Principe et méthode.....	144
V.3.5.2. Résultats et discussion.....	144
 VI PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	 146
 VII CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE.....	 219
 BIBLIOGRAPHIE	 222

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAH	Amines aromatiques hétérocycliques
Abl	Ableson leukemia oncogene cellular homolog
A-Box	D-Box-activating box
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
Akt	AKT8 virus oncogene cellular homolog
AMP	Adénosine monophosphate
APC/C	Anaphase promoting complex/Cyclosome
ATP	Adénosine triphosphate
AurA	Aurora A
AurB	Aurora B
AurC	Aurora C
BMP	Bone morphogenetic protein
BRCA	Breast cancer growth suppressor protein
cAMP	Adénosine monophosphate cyclique
cdc	Cell division control protein
CDK	Cyclin dependent kinase
CI	Concentration inhibitrice
CIP	CDK-interacting protein
CKI	Cyclin dependent kinase inhibitors
CYP	Cytochrome P450
D-Box	Destruction box
e.c.e.	En cours d'évaluation
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EMME	Éthoxyméthylènemalonate de diéthyle
EMEA	European medicines evaluation agency
EphR	Ephrin receptor
Erk	Extracellular signal-regulated kinase
GAP	GTPase activating protein
GDP	Guanosine diphosphate
GEF	Guanine exchange factor
GnRH	Gonadotrophin releasing hormone
GTP	Guanosine triphosphate
GTPase	Guanosine triphosphatase
Grb	Growth factor receptor bound protein
GSK	Glycogen synthase kinase
IFN	Interféron
IGF	Insulin-like growth factor
IGFR	Insulin-like growth factor receptor
IL	Interleukine
INK4	Inhibitor of CDK4
IR	Infrarouge

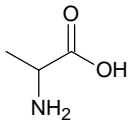
LISTE DES ABRÉVIATIONS

IRAQ	Interleukin receptor associated kinase
FADD	Fas-Associated protein with death domain
FDA	Food and drug administration
FGFR	Fibroblast growth factor receptor
FSH	Follicle stimulating hormone
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
hERG	Ether-a-go-go related gene
HIPK1	Homeodomain interacting protein kinase 1
Hz	Hertz
Jak	Janus kinase
LH	Luteinizing hormone
LH-RH	Luteinizing hormone-releasing hormone
Lymphocyte NK	Lymphocyte natural killer
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MAPKK	Mitogen-activated protein kinase kinase
MAPKKK	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase
mGluR	Metabotropic glutamate receptor
mTor	Mammalian target of rapamycin
Myc	Myelocytomatosis oncogene cellular homolog
n.d.	Non déterminé
NGFR	Nerve growth factor receptor
NK	Natural killer
P_e	Perméabilité effectrice
PAMPA	Parallel artificial membrane permeability assay
PDGF	Platelet-derived growth factor
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor
PDK	3-phosphoinositide-dependent protein kinase
Pgp	P-Glycoprotein
PH	Pleckstrin homology
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PIP3	Phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate
PKA	Protéine kinase A
PKB	Protéine kinase B
PKC	Protéine kinase C
PNPC	Poumons non à petites cellules
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SH	Src homology

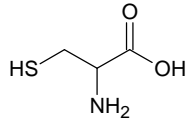
LISTE DES ABRÉVIATIONS

SNC	Système nerveux central
SOS	Son of sevenless
STK	Sérine thréonine kinase
TCDI	Thiocarbodiimidazole
Temp	Température
TGF	Transforming growth factor
TGFR	Transforming growth factor receptor
TIR	Toll/IL-1-R homology
TK	Tyrosine kinase
TLR	Toll-like receptor
TNF	Tumor necrosis factor
TNFR	Tumor necrosis factor receptor
Tps	Temps
TRADD	TNFRSF1A-associated via death domain
TrkA	Tropomyosin-related kinase A
VEGF	Vascular endothelial growth
VEGFR	Vascular endothelial growth factor
Yes	Yamagushi sarcoma viral oncogene homolog 1

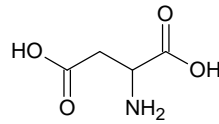
LISTE DES AMINOACIDES



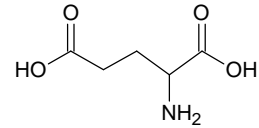
Alanine
(Ala ou A)



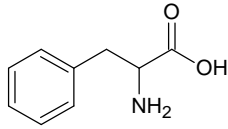
Cystéine
(Cys ou C)



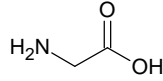
Acide Aspartique
(Asp ou D)



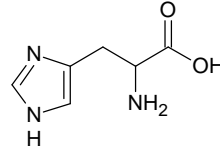
Acide Glutamique
(Glu ou E)



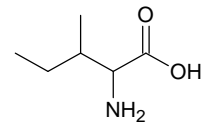
Phénylalanine
(Phe ou F)



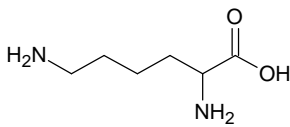
Glycine
(Gly ou G)



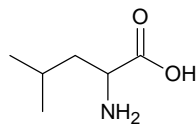
Histidine
(His ou H)



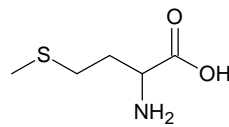
Isoleucine
(Ile ou I)



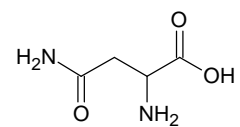
Lysine
(Lys ou K)



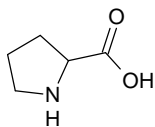
Leucine
(Leu ou L)



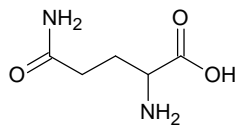
Méthionine
(Met ou M)



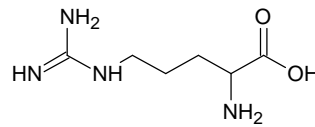
Asparagine
(Asn ou N)



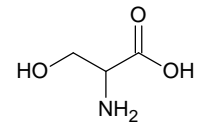
Proline
(Pro ou P)



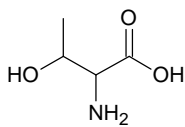
Glutamine
(Gln ou Q)



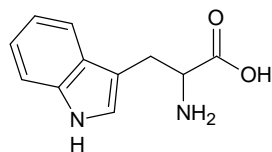
Arginine
(Arg ou R)



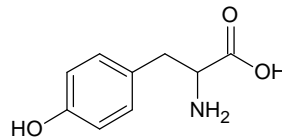
Sérine
(Ser ou S)



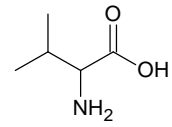
Thréonine
(Thr ou T)



















Tryptophane
(Trp ou W)



Tyrosine
(Tyr ou Y)



Valine
(Val ou V)

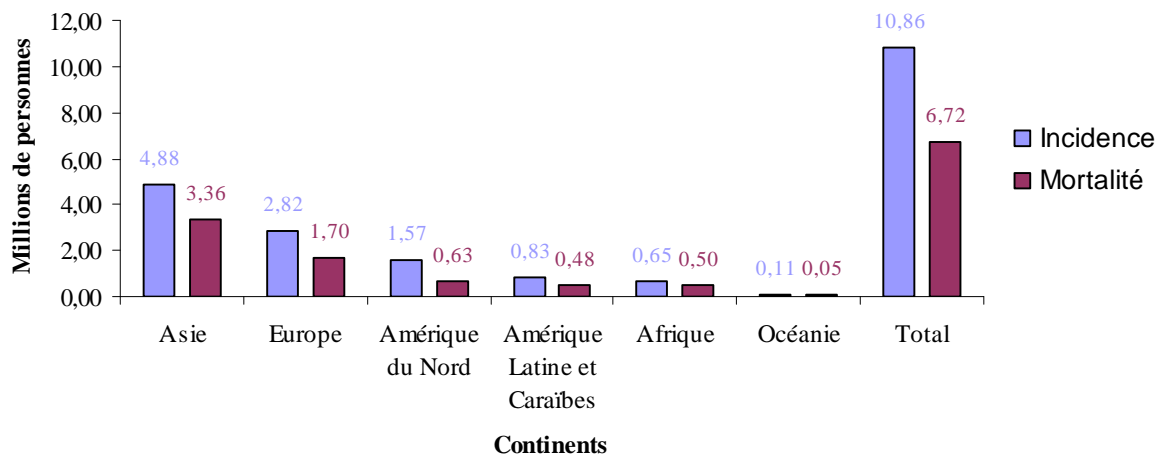
	Protéine Kinase
	Phosphatase
	Facteur de transcription
	Caspase
	Récepteur
	Enzyme
	Cycline pro-apoptotique
	Cycline pro-survie
	GAP/GEF
	GTPase
	Protéine G
	Activation
	Inhibition
	Activation en plusieurs étapes
	Inhibition en plusieurs étapes
	Translocation

I Introduction générale

I.1. Épidémiologie

I.1.1. Épidémiologie mondiale¹

Le cancer est la deuxième cause de mortalité dans le monde. En 2002, il a touché plus de 10,8 millions de personnes et a tué près de 6,7 millions d'individus. Ce fléau est présent sur tous les continents du monde, en particulier, en Asie et en Europe (Graphique 1).



Graphique 1 : Épidémiologie mondiale en 2002

Au niveau mondial, les cancers les plus incidents sont :

- le cancer du poumon (1,35 million)
- le cancer du sein (1,15 million)
- le cancer colorectal (1 million)

Et les plus meurtriers sont :

- le cancer du poumon (1,18 million)
- le cancer de l'estomac (0,7 million)
- le cancer du foie (0,598 million)

¹ D. M. Parkin *et al.*, *CA. Cancer J. Clin.*, **2005**, 55, 74-108.

I.1.2. Épidémiologie française²

Depuis 2003, le cancer est devenu en France la première cause de mortalité devant les maladies cardiovasculaires.³ Les dernières estimations pour l'année 2005 annonçaient 183 485 nouveaux cancers pour 86 489 décès chez les hommes et 135 895 nouveaux cas pour 59 273 décès chez les femmes.

Entre 1980 et 2005, la population française a augmenté de 10%. Dans le même temps, le nombre de décès par cancer a suivi la même tendance avec une progression de 13% alors que l'incidence a totalement explosé avec une augmentation globale de 89%.

Contrairement à ce qui se passe au niveau mondial, et d'après les travaux d'A. Belot *et al.*, le cancer le plus incident en France serait celui de la prostate (62 245 cas) suivi du cancer du sein (49 814 cas), du cancer colorectal (37 413 cas) et du cancer des poumons (30 651 cas). En ce qui concerne la mortalité, le cancer des poumons serait le plus virulent (26 624 cas) suivi par le cancer colorectal (16 865 cas), le cancer du sein (11 201 cas) et le cancer de la prostate (9 202 cas).

I.2. Généralités sur le cancer

I.2.1. Définition⁴

L'organisme contient environ un million de milliards de cellules qui jouent chacune un rôle précis. Selon différents mécanismes, elles s'organisent et se regroupent afin de former des tissus, des organes, etc. Afin de réguler leurs activités, ces cellules sont dotées de deux fonctions fondamentales :

- La division cellulaire : par des opérations de mitose (cellules somatiques) ou de méiose (cellules sexuelles), une cellule est capable de se dupliquer à l'identique.
- La mort cellulaire : grâce à différents autocontrôles, la cellule est capable, dans le cas d'une anomalie, de se suicider. Ce mécanisme s'appelle l'apoptose.

² A. Belot *et al.*, *Rev. Épidémiol. Santé Publique*, **2008**, 56, 159-175.

³ A. Aouba *et al.*, *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, **2007**, 35-36, 305-314.

⁴ R. Lacave *et al.*, *Cancérologie fondamentale*, Ed. John Libbey Eurotext, **2005**.

Le cancer est une maladie générée par le dérèglement de ces fonctions sur quelques cellules du corps humain. En effet, sous l'influence de différents facteurs (Paragraphe I.2.3, page 4), certains gènes, impliqués dans la prolifération ou dans la croissance cellulaire, peuvent subir des altérations. On parle de la naissance d'oncogènes. Ceux-ci vont affranchir la cellule des contraintes qui régulent sa prolifération et lui permettre de se développer de façon anarchique. De plus, une cellule normale possède des gènes suppresseurs de tumeur. Ceux-ci, en cas de détection d'oncogène ou d'altération du génome, déclenchent le mécanisme d'apoptose. Dans une cellule cancéreuse, ces suppresseurs de tumeurs ne fonctionnent pas correctement et la cellule peut alors se dupliquer avec ses oncogènes et anti-oncogènes défectueux. Quand la cellule ne peut plus s'autoréguler en enclenchant l'apoptose, on dit qu'elle est immortelle. Une fois cette oncogenèse démarrée, la cellule cancéreuse va se multiplier et former une tumeur. Après 20 multiplications, on obtient un million de cellules cancéreuses (1 mg de tissu malin). Cet amas cancéreux va ensuite grossir puis, ayant besoin de plus d'énergie et de nutriment pour survivre, il va recourir à sa vascularisation par un mécanisme appelé angiogenèse. Cette vascularisation va permettre à la tumeur de vivre et surtout d'avoir accès à la circulation sanguine et lymphatique. C'est par cet intermédiaire que le cancer va envahir d'autres organes que celui initialement touché, on parle alors de métastases.

I.2.2. Type de cancers⁵

Les tumeurs sont classées selon :

- Leur type d'invasion : si celles-ci restent confinées à leurs points d'origines sans s'étendre aux tissus voisins, elles sont dites bénignes, en revanche, si elles envahissent les tissus voisins par voies sanguine ou lymphatique, les tumeurs sont dites malignes.
- Le type de tissu dont elles sont issues : on parle de carcinome si le cancer dérive de l'endoderme (épithélium intestinal) ou de l'ectoderme (peau et neurones), de sarcome s'il dérive du mésoderme (muscle, sang, précurseurs du tissu conjonctif), et de lymphome s'il dérive du système lymphatique (système

⁵ H. F. Lodish *et al.*, *Biologie moléculaire de la cellule*, Ed. De Boeck, 2005.

immunitaire). Les leucémies sont un type de sarcome provenant des cellules sanguines libres, alors que la plupart des autres tumeurs sont solides.

I.2.3. Causes des cancers⁶

Les principales causes connues de développement des cancers sont :

- Le tabagisme (actif et passif), l'alcool, le surpoids.
- L'exposition au danger professionnel (rayonnement ionisants, produits chimiques), au soleil (rayonnement ultraviolet) et à la pollution.
- Les virus (Hépatite B, Papillome humain), les bactéries, les parasites et les champignons.

Cependant, pour 85% des cancers, aucune cause n'a pu être établie scientifiquement. Il faut garder à l'esprit que des cancers peuvent naître et se développer sans intervention de facteurs exogènes. En effet, des erreurs peuvent survenir au cours de la synthèse de l'ADN et de la mitose, pouvant causer des mutations, des délétions, ou des réarrangements chromosomiques. Un phénotype cancéreux complet est causé par l'altération de six propriétés cellulaires fondamentales engendrant les conséquences suivantes⁷ :

- Un potentiel illimité de réplication
- Inhibition de l'apoptose
- Insensibilité aux signaux anti-croissance
- Autosuffisance en facteurs de croissance
- Une angiogenèse continue
- Une invasion tissulaire et métastases

Si seulement certaines de ces propriétés sont altérées, la tumeur est temporairement moins dangereuse.

⁶ P. Autier *et al.*, *Rapport sur les causes du cancer en France*, 2007.

⁷ D. Hanahan *et al.*, *Cell*, 2000, 100, 57-70.

I.3. Les traitements du cancer^{8,9}

Un traitement est dit à visée curative s'il est permis d'espérer, au moment du diagnostic, l'obtention d'une rémission complète suffisamment prolongée pour que l'espérance de vie du malade redevienne comparable à celle de la population des individus possédant les mêmes caractéristiques sociodémographiques. En général, les traitements à visée curative concernent les tumeurs localisées, mais certaines tumeurs particulièrement sensibles à la chimiothérapie peuvent être guéries, y compris lorsqu'elles sont diffuses (lymphome malin, tumeur germinale, certains cancers de l'enfant). Ils peuvent être lourds et s'accompagner de toxicités non négligeables qui sont parfois « le prix à payer ». Évidemment, tout doit être fait pour éviter les séquelles chez des patients qui auront à priori une survie prolongée. On parle de traitement palliatif lorsqu'il n'est pas raisonnable d'espérer la guérison. Dans ce cas, l'objectif principal de la thérapeutique devient l'obtention d'une survie prolongée et d'une qualité de vie maintenue. Le traitement est symptomatique lorsque l'avancement de la maladie et l'état général du patient font craindre la survenue rapide et inéluctable du décès : confort et prise en charge psychologique du malade revêtent alors une importance cruciale.

I.3.1. Chirurgie

Traitement curatif historique du cancer, la chirurgie reste une étape critique pour la guérison de nombreux cancers de l'adulte. Ces techniques et indications qui se sont affinées depuis vingt ans permettent d'en faire un atout majeur dans le diagnostic, dans le pronostic et bien sûr, dans la thérapeutique. Au niveau du diagnostic, il se trouve qu'un certain nombre de tumeurs, comme celle de l'ovaire, ne sont pas accessibles à des biopsies « simples ». Grâce à la chirurgie, des prélèvements peuvent être réalisés et un diagnostic certain peut être posé quant à la nature exacte de la tumeur. Au niveau du pronostic, la chirurgie va apporter, grâce à quelques ponctions, des renseignements sur le stade d'extension exacte de la maladie qui est un facteur pronostique pour toutes les tumeurs solides. Enfin, au

⁸ C. Clippe *et al.*, *La Revue du Praticien*, **2003**, 53, 187-198.

⁹ B. Besse *et al.*, *La Revue du Praticien*, **2007**, 57, 429-440.

niveau thérapeutique, la chirurgie va évidemment apporter un grand intérêt puisque qu'elle réalise l'ablation totale ou partielle de cette tumeur.

Cette technique est donc utilisée pour les indications suivantes :

- Ablation de la tumeur : l'exérèse de la tumeur est la chirurgie la plus pratiquée. En général, le chirurgien enlève la tumeur plus une marge de sécurité dans laquelle le cancer aurait pu s'étendre.
- Diagnostic : nous l'avons vu précédemment, la chirurgie donnant accès à certaines zones difficiles, permet d'obtenir un diagnostic précis.
- Traitement palliatif : la chirurgie est un élément de la prise en charge palliative quand elle peut significativement améliorer la qualité de vie du patient (dérivation digestive).
- Traitement préventif : dans le cas de certaines prédispositions génétiques, la chirurgie préventive est pratiquée. (ovariectomie chez les femmes porteuses de mutation BRCA1 ou 2).

I.3.2. Radiothérapie

Traitement locorégional radical ou complémentaire de la chirurgie, la radiothérapie est limitée par sa toxicité sur les tissus sains péri-tumoraux. L'action principale de cette technique est d'induire des lésions sur l'ADN. Elle provoque, en particulier, des cassures double-brin : si la cellule peut les réparer, elle pourra survivre. Non réparées, les lésions double-brin induisent la mort cellulaire au cours de la mitose (mort mitotique) ou moins fréquemment par induction directe de l'apoptose (mort apoptotique). La mort mitotique a deux conséquences : seules les cellules qui se divisent sont radiosensibles (les neurones et leucocytes sont radio-résistants) et la mort cellulaire est différée, puisqu'il faut attendre que la cellule entre en mitose pour qu'elle meure.

Il existe plusieurs types de radiothérapie et les trois les plus utilisées sont la radiothérapie externe, la curiethérapie et la radiothérapie métabolique.

La radiothérapie externe est la technique la plus fréquente bien que les rayons peuvent léser plusieurs plans avant d'atteindre la tumeur cible (peau, viscères, *etc.*). Elle s'effectue avec deux types de rayonnements :

- Rayonnements indirectement ionisants dit rayonnements électromagnétiques : ils sont les plus fréquemment utilisés et réalisent une irradiation de la tumeur

avec des photons X lorsqu'ils proviennent d'un accélérateur de particules ou photons γ lorsqu'ils proviennent d'une source radioactive (^{60}Co)

- Rayonnements directement ionisants dit rayonnements particulaires : ils consistent à réaliser une ionisation directe avec des électrons ou des photons produits par un accélérateur de particules. Les particules négatives sont plutôt utilisées afin de réaliser des irradiations superficielles et les particules positives (plus difficiles à obtenir) sont réservées à certaines tumeurs comme les tumeurs de la base du crane.

La curiethérapie est une technique qui consiste à placer une source radioactive (grains de ^{137}Cs , fils de ^{192}Ir) soit dans les cavités naturelles (vagin), on parle alors de curiethérapie endocavitaire, soit à l'intérieur même du tissu (prostate, langue, lèvre), on parle alors de curiethérapie interstitielle.

La radiothérapie métabolique repose sur l'injection intraveineuse d'un radioélément ayant une affinité particulière pour un tissu cible (^{131}I et cancer de la thyroïde).

Technique développée depuis la fin du 19^{ème} siècle, la radiothérapie peut jouer trois rôles différents : un rôle curatif, un rôle palliatif et un rôle symptomatique. La fonction curative de la méthode consiste classiquement à irradier toute les cellules cancéreuses dans l'optique de guérir le patient. La fonction palliative est plutôt utilisée dans le but de ralentir l'évolution d'un cancer qui a été diagnostiqué comme incurable. Enfin, la radiothérapie symptomatique est utilisée dans le but de soulager un patient de différents effets du cancer (douleurs, saignements, *etc.*)

I.3.3. Thérapie génique

La thérapie génique est une approche de traitement ou de prévention des maladies qui utilise les gènes comme médicaments. Elle consiste à transférer un ou plusieurs gènes dans des cellules afin de produire des protéines thérapeutiques spécifiques, nécessaires pour combattre ou corriger les maladies visées.

Le principe de la thérapie génique repose donc sur la possibilité d'introduire un gène dans le noyau d'une cellule vivante, c'est-à-dire une portion d'ADN qui contrôle la fabrication d'une protéine, afin d'induire un effet thérapeutique. Pour réaliser cette technique, une méthode est principalement utilisée : la vectorologie.

Dans l'optique de modifier les gènes malades, un gène thérapeutique doit être introduit dans une cellule cible afin qu'elle serve de vecteur. Son rôle est décisif car il doit contenir le gène d'intérêt et le transférer dans plusieurs cellules cibles afin qu'il soit assimilé puis reproduit lors des divisions cellulaires.

Deux types de vecteurs sont décrits :

- Les vecteurs viraux : ils sont basés sur la capacité des virus à migrer et à pénétrer dans les cellules cibles de certains organes et d'introduire leur ADN dans les noyaux de ces cellules. La difficulté est que ce virus risque de s'attaquer à une grande variété de cellules cibles.
- Les vecteurs synthétiques : le gène thérapeutique est introduit dans un liposome plutôt que dans un virus. Cela a pour but de réaliser un ciblage beaucoup plus précis. Cependant, ce type de vecteur comporte un inconvénient majeur d'efficacité car il doit être présent en grande quantité ce qui pose des problèmes de toxicité.

En ce qui concerne la thérapie génique anticancéreuse, deux approches ont été développées : le ciblage immunitaire et le ciblage moléculaire.¹⁰

Le ciblage du système immunitaire peut se faire en introduisant des gènes immunostimulants (gènes codant pour les cytokines) ou en introduisant un antigène à la manière d'un vaccin.

Au niveau de la biologie moléculaire, la thérapie génique vise à introduire un gène stimulant la synthèse d'anti-oncogènes, de gènes suicides ou de gènes suppresseur de tumeurs.

I.3.4. Chimiothérapie

La chimiothérapie moderne fut pensée et initiée, à la fin du 19^{ème} siècle, par un chercheur Allemand nommé Paul Ehrlich. Celui-ci, travaillant initialement sur le marquage histologique, s'est rendu compte que les colorants qu'il utilisait provoquaient un effet plutôt inattendu. Après avoir rendu compte de ses travaux, il reçut plusieurs centaines de colorants ce qui lui a permis de faire une des premières études de relation structure-activité. Une

¹⁰ A. El-Aneed, *Eur. J. Pharmacol.*, **2004**, 498, 1-8.

centaine d'années plus tard, la chimiothérapie a pris un essor considérable en se développant dans quatre domaines :

- La chimiothérapie centrée sur le système hormonal (Hormonothérapie)
- La chimiothérapie centrée sur le système immunitaire (Immunothérapie)
- La chimiothérapie centrée sur l'ADN
- La chimiothérapie non-centrée sur l'ADN

Comme les autres thérapies, l'application de la chimiothérapie peut avoir différents objectifs. Elle peut être curative dans le cas où elle guérit le patient. Elle peut être adjuvante d'une autre thérapie quand elle est utilisée en complément d'une chirurgie. Enfin, elle peut être palliative afin d'améliorer la fin de vie du patient.

I.3.4.1. Action centrée sur le système hormonal¹¹

L'hormonothérapie est utilisée pour stopper la croissance des cancers hormonodépendants (sein, utérus, prostate, *etc.*). La multiplication de certains types de cellules cancéreuses peut être stimulée par des hormones naturelles de deux façons différentes : directe ou indirecte.

Si elles stimulent la division des cellules cancéreuses pourvues de récepteurs spécifiques aux hormones ou si elles induisent l'expression de facteurs de croissance, on parlera de stimulation directe. Afin d'inhiber celle-ci, plusieurs méthodes sont envisageables :

- Mise en place d'anti-aromatases. En effet, l'enzyme aromatase transforme les androgènes en œstrogènes. Ces derniers jouant le rôle de facteurs de croissance vis-à-vis des cellules cancéreuses, l'inhibition de l'aromatase permet d'interrompre la synthèse de ces hormones et donc de stopper le développement de cancers hormonodépendants. Les principaux inhibiteurs développés sont l'aminoglutéthimide, le létrozole, le formestane et l'anastrosole (Figure 1).

¹¹ B. Hœrni, *Cancérologie et hématologie*, Ed. Masson, 2001.

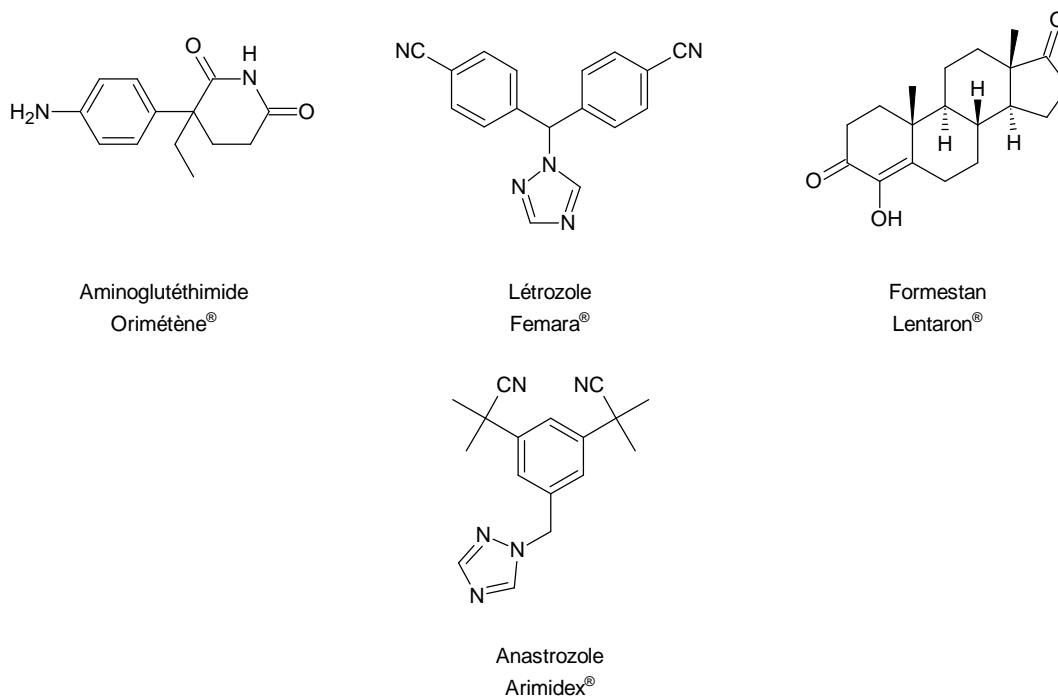


Figure 1 : Exemples d'anti-aromatases

- Mise en place d'anti-œstrogènes ou d'anti-androgènes. Ceux-ci vont rentrer en compétition avec les œstrogènes (ou androgènes) pour venir se fixer, en tant qu'antagonistes, sur les récepteurs cellulaires hormonaux et stopper la prolifération tumorale. Les principaux anti-androgènes développés sont le nilutamide, le flutamide, le bicalutamide, et le cyprotérone. Pour les anti-œstrogènes, depuis plusieurs années, le tamoxifène s'est révélé particulièrement efficace ce qui lui vaut aujourd'hui d'être disponible sous forme générique (Figure 2).

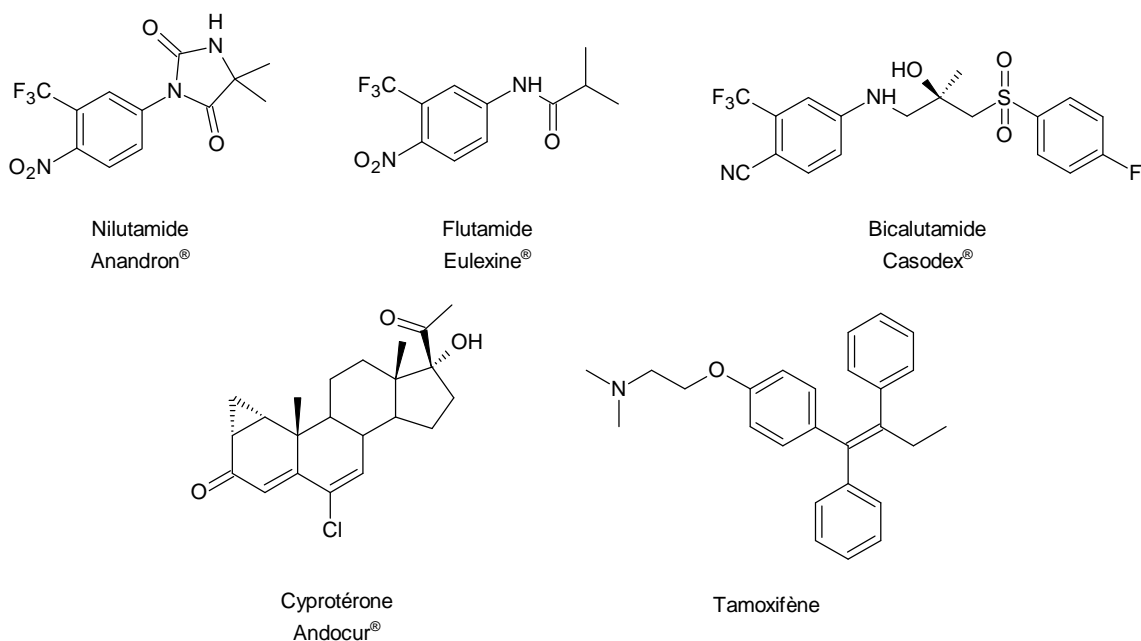


Figure 2 : Exemples d'anti-androgènes et d'anti-œstrogènes

En revanche, on parlera de stimulation indirecte quand le phénomène de rétrocontrôle viendra se mettre en jeu. En effet, comme l'indique la Figure 3, les œstrogènes et les androgènes sont produits par une cascade de réactions passant par le complexe hypothalamo-hypophysaire. Or celui-ci est capable, grâce à ses récepteurs, de mesurer la concentration d'hormones présentes dans la circulation sanguine. Dans le cas d'une faible concentration, il augmente son activité et diminue son nombre de récepteurs, dans le cas d'une trop forte concentration d'œstrogènes ou d'androgènes, il stoppe sa production et augmente son nombre de récepteurs. Un cycle normal consiste donc en une synthèse discontinue de LH-RH, d'œstrogènes et de progestatifs.

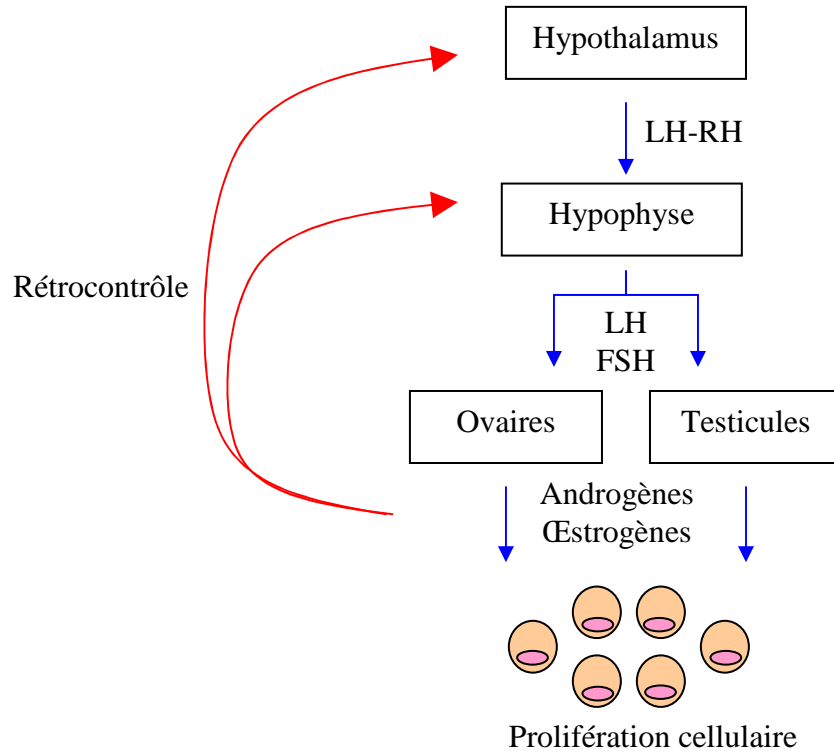


Figure 3 : Schéma simplifié de la synthèse hormonale

Dans ce cas précis, la chimiothérapie hormonale consiste à administrer continuellement des analogues de la LH-RH ou des progestatifs. Cela aura pour effet, dans une première phase, d'augmenter les sécrétions hormonales. Puis, dans une deuxième phase, l'hypothalamus subit une désensibilisation durable par diminution du nombre de ses récepteurs, ce qui le conduit à stopper la fabrication de FSH et de LH. Actuellement, les principaux analogues de LH-RH utilisés sont la tryptoréline, la leuproréline, la buséréline, la goséréline et les principaux progestatifs utilisés sont le noréthistérone et l'acétate de mégestérol.

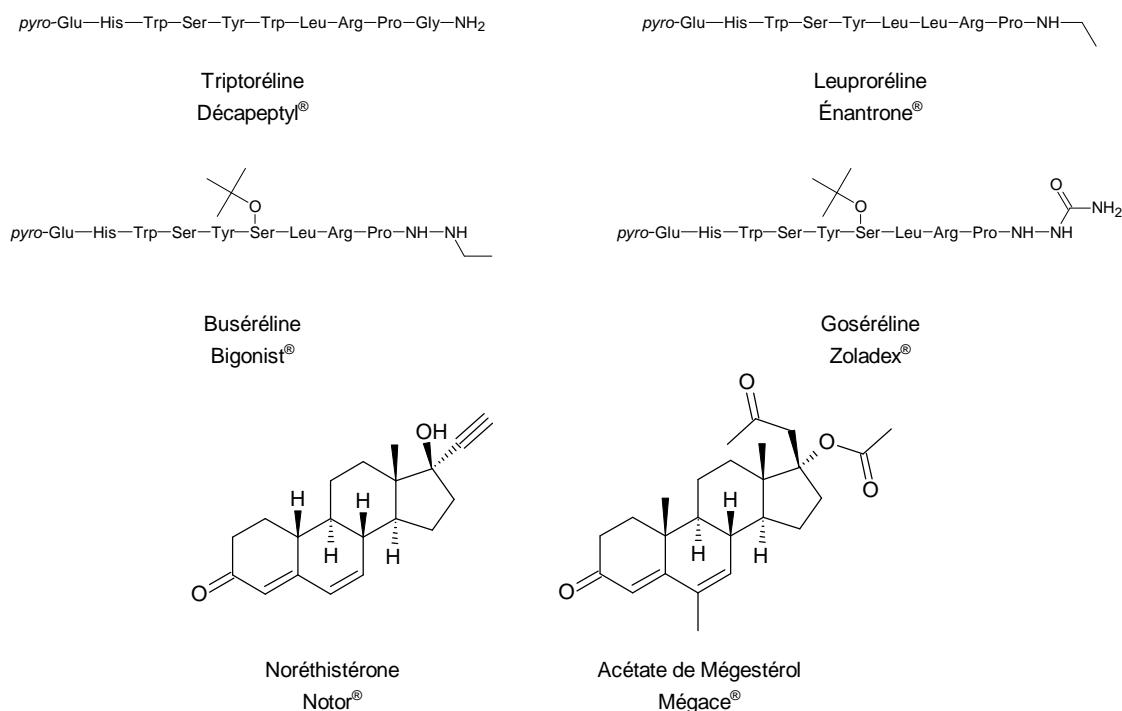


Figure 4 : Exemples d'analogues de la LH-RH et de progestatifs

I.3.4.2. Action centrée sur le système immunitaire¹²

Le système immunitaire est un ensemble de cellules, de protéines, d'organes et de tissus qui interagissent entre eux et qui sont chargés de défendre l'organisme contre tout élément extérieur (Figure 5). Afin de donner une réponse adaptée à l'attaque subie, ce système dispose de deux principales réponses : la réponse cellulaire et la réponse humorale. La première s'effectue, *via* les lymphocytes T, sur les cellules infectées ; et la deuxième *via* l'action d'anticorps et de lymphocytes B directement sur les bactéries ou virus présents dans le sang. Lors d'une agression, ces deux ripostes sont mises en jeu de manière équivalente afin d'obtenir une homéostasie immunitaire. Si l'immunité à médiation cellulaire est plus importante, des phénomènes d'auto-immunité apparaissent. Si c'est l'immunité à médiation humorale qui est plus importante, ce sont des phénomènes d'allergie qui apparaissent. Afin de faire fonctionner en symbiose cette réaction immunitaire, les différentes cellules communiquent entre elles grâce, en grande partie, à des messagers chimiques appelés cytokines.

¹² P. Parham, *Le système immunitaire*, Ed. De Boeck, 2003.

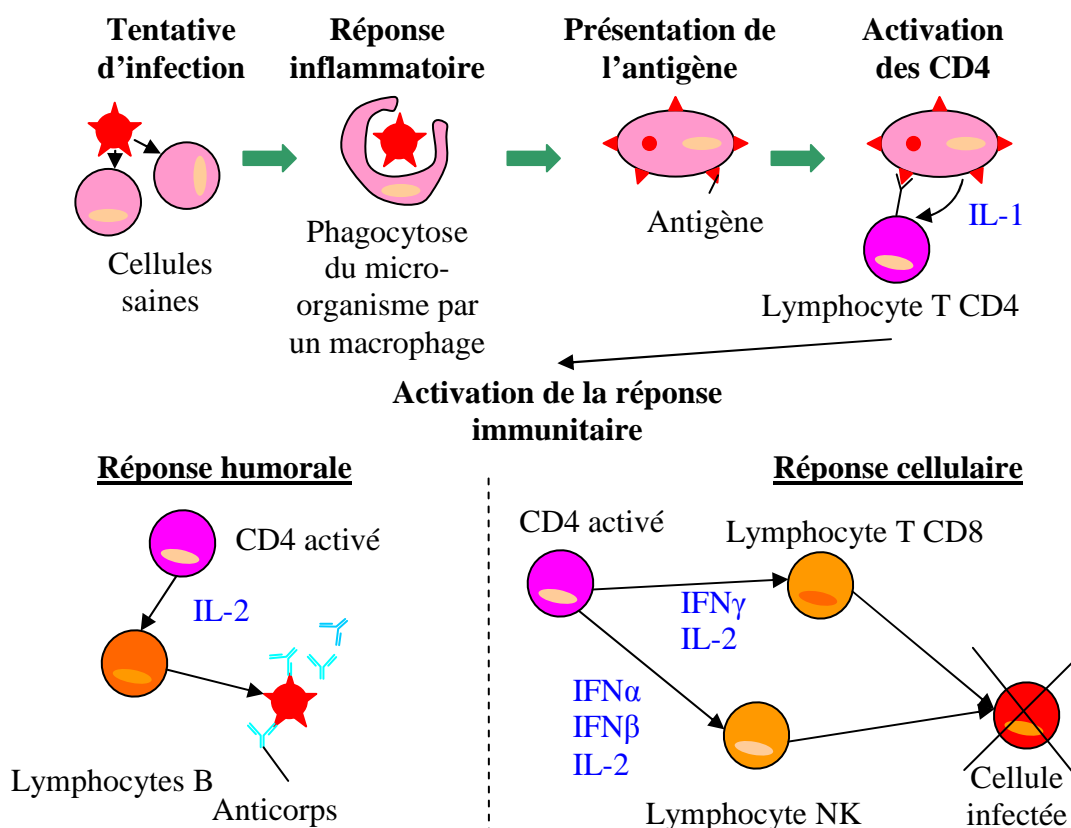


Figure 5 : Schéma simplifié de la réaction immunitaire

L'immunothérapie anticancéreuse part du fait que, malgré leur caractère immunogène peu prononcé, les cellules tumorales portent des antigènes spécifiques. A partir de là, deux méthodes ont été développées : soit on booste le système immunitaire en injectant des cytokines, soit on injecte des anticorps monoclonaux spécifiques des antigènes tumoraux, cela aura pour conséquences de faciliter la reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire.

I.3.4.2.1. Les cytokines

Il existe plus de 30 cytokines et parmi celles-ci, les chercheurs ont découvert que l'interleukine 2 (IL-2) et l'interféron α (INF α) pourraient avoir un intérêt pour l'immunothérapie. En effet, l'IL-2 est impliquée dans la prolifération de lymphocytes cytotoxiques (CD8 et NK) ainsi que dans la prolifération et la différenciation des lymphocytes B. Les INFs augmentent l'activité des lymphocytes NK. Depuis les années 90 et grâce au génie génétique, il est possible de réaliser la synthèse de l'IL-2 (Proleukine[®]) ou de l'INF α (Intron A[®]). Ceux-ci sont ensuite généralement administrés aux patients atteints de

cancer du rein métastatique ou de mélanome métastatique pour l'interleukine 2 et aux patients atteints de mélanome, de lymphome ou de leucémie myéloïde chronique pour l'interféron α .

I.3.4.2.2. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps (ou immunoglobulines) sont des protéines de structure variable qui effectuent une reconnaissance spécifique des antigènes (Figure 6). Comme l'indique la Figure 5, ils sont produits par le système immunitaire en réponse à l'infection et leur principale fonction est de se lier aux pathogènes et aux microbes présents dans l'espace extracellulaire afin que ceux-ci soient détruits.

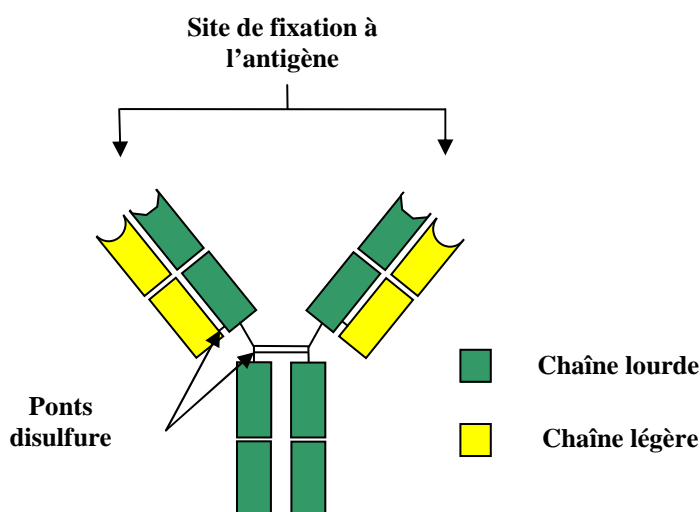


Figure 6 : Structure globale d'un anticorps

En immunothérapie anticancéreuse, les anticorps monoclonaux sont utilisés de différentes façons¹³ :

- Inhibition des messages de croissance. En effet, les immunoglobulines vont venir se fixer aux facteurs de croissance produits par les cellules cancéreuses ou leurs récepteurs afin d'empêcher la transmission de messages de prolifération cellulaire. Comme exemple, on peut citer le bévacizumab (Avastin[®]) qui rend inactif les facteurs de croissance VEGF ou le trastuzumab (Herceptin[®]) qui inhibe le récepteur HER2-Neu surexprimé dans 20% des cancers du sein.

¹³ I. Melero *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 2007, 7, 95-106.

- Inhibition de récepteurs lymphocytaires responsables de la régulation du système immunitaire. Actuellement, différentes cibles (CTLA-4, PD-1 ou B7-H1) sont étudiées mais aucun composé n'est en développement officiel.
- Assistance à la détection d'un antigène spécifique par un récepteur lymphocytaire. En effet, les cellules tumorales portent des antigènes spécifiques qui ne sont pas détectés. Le fait d'administrer des anticorps spécifiques de ces antigènes aura pour conséquence de les rendre plus visibles afin d'engendrer une réponse adaptée. Le rituximab (Mabtera[®]) est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 et il est indiqué dans les lymphomes de faible malignité.
- Stimulation de la réponse immunitaire par ajout d'un anticorps monoclonal agoniste de récepteurs lymphocytaires impliqués dans la défense immunitaire. Comme exemple, nous pouvons citer le BMS-663513¹⁴ de chez Bristol-Myers-Squibb qui est un agoniste du récepteur 4-1BB. Ce composé est actuellement en essai clinique de phase I sur les tumeurs solides avancées ou métastatiques.

I.3.4.3. Action centrée sur l'ADN

L'ADN est une entité qui contient toute l'information nécessaire à la construction et à la vie cellulaire. Si cet élément se retrouve altéré par un agent extérieur, la vie de la cellule va fortement s'écourter. C'est à partir de ce principe que les agents antitumoraux ayant une action centrée sur l'ADN ont été développés et représentent aujourd'hui une des classes essentielles de la chimiothérapie.

Pour induire un ADN défailant, trois principales approches ont été développées :

- Les antimétabolites
- Les agents interagissant directement avec l'ADN
- Les agents induisant ou stabilisant des coupures d'ADN

¹⁴ M. Sznol *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, **2008**, 26, 3007.

I.3.4.3.1. Les antimétabolites

Au cours de la mitose, la cellule a besoin de répliquer son ADN. Pour cela, elle va avoir recours à plusieurs enzymes pour synthétiser les acides nucléiques basés sur les quatre bases azotées de l'ADN (Figure 7). Celle-ci peuvent être regroupées en deux catégories : les purines (A et G) et les pyrimidines (C et T).

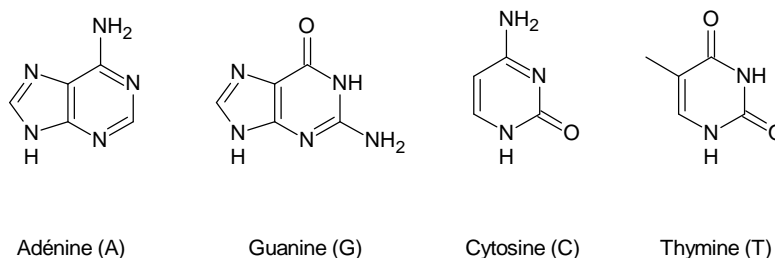


Figure 7 : Structure des bases azotées de l'ADN

La chimiothérapie des antimétabolites consiste à perturber la synthèse de l'ADN en incorporant à la cellule des antifoliques, des antipurines, des antipyrimidines ou des inhibiteurs de la ribonucléotide réductase qui bloqueraient la synthèse d'ADN ou qui incorporeraient des erreurs. Dans les deux cas, cela conduirait à une mort cellulaire.

I.3.4.3.1.1. Antifoliques

L'acide folique est un élément fondamental de la biosynthèse des acides nucléiques. Celui-ci, par fixation à une enzyme appelée dihydrofolate réductase cellulaire (DHFR), est réduit en acide dihydro ou tétrahydrofolique qui conduira à la synthèse d'acides nucléiques.

Le méthotrexate, antifolique indiqué dans les leucémies aiguës de l'enfant, est un composé qui, à l'instar de l'acide folique, possède une forte affinité pour la DHFR. Celui-ci va donc l'inhiber ce qui induira une augmentation de la concentration cellulaire en acide folique ainsi que des carences en acide folique réduit stoppant, par voie de conséquence, la synthèse d'ADN. De plus, le méthotrexate est métabolisé en dérivés polyglutamiques fortement cytotoxiques qui rendront son action encore plus importante.

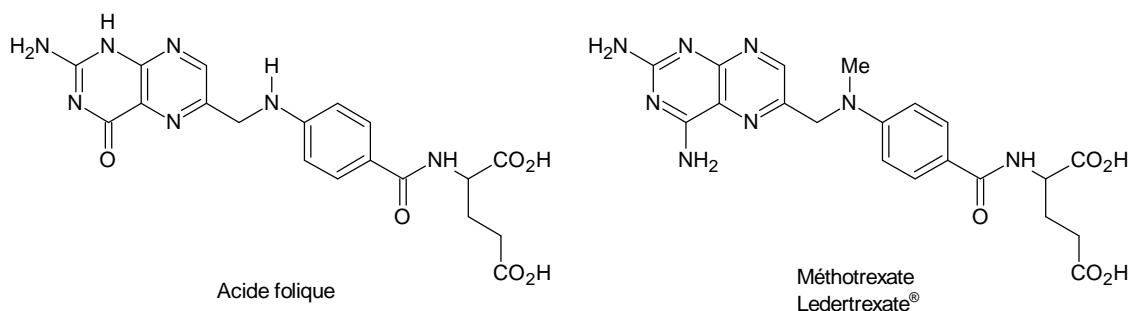


Figure 8 : Acide folique et méthotrexate

I.3.4.3.1.2. Antiprimidines

Les antiprimidines sont des analogues de la thymine et de la cytosine ou bien de leur riboside et désoxyriboside. Leur rôle est, soit de stopper la synthèse des bases azotées, soit de prendre la place des dérivés pyrimidiniques afin d'altérer l'ADN et d'engendrer la mort cellulaire.

Le 5-fluorouracile (Figure 9), indiqué dans le traitement des tumeurs solides, est une antiprimidine qui va stopper la synthèse de la thymine. En effet, la base azotée T est synthétisée grâce à la substitution de l'hydrogène en 5 de l'uracile, par un méthyle, effectuée par la thymidylate synthétase. Le 5-fluorouracile va donc venir prendre la place de l'uracile dans l'enzyme mais la méthylation n'aura pas lieu car la liaison carbone-fluor est trop difficile à rompre. Le composé va donc être inhibiteur de la thymidylate synthétase et, par voie de conséquence, empêcher la synthèse de la thymine. Ce médicament plutôt efficace comporte un problème majeur qui est sa métabolisation rapide, c'est pourquoi des prodrogues comme la capécitabine ont été développées (Figure 9).

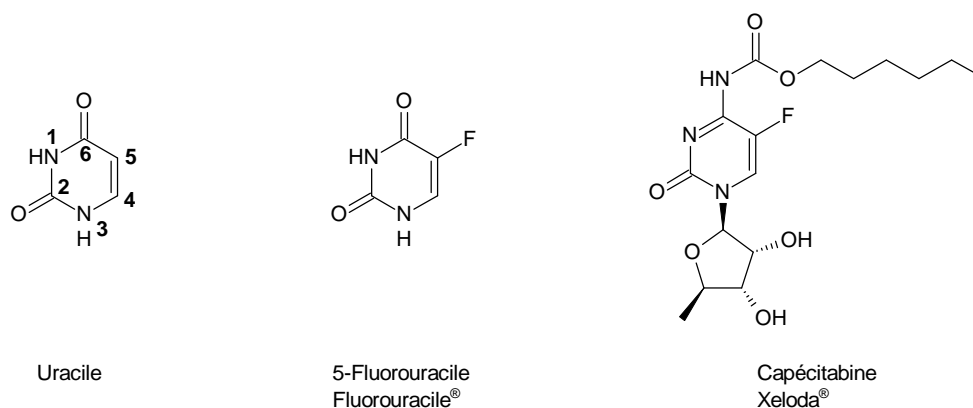
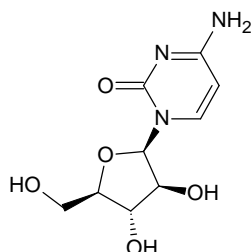


Figure 9 : Uracile et dérivés

La cytarabine (Figure 10) est un analogue de la cytidine (cytosine + ribose). Contrairement aux composés précédents, la modification chimique n'a pas été réalisée sur la base azotée mais sur le sucre. Après une métabolisation en cytarabine triphosphate, le médicament va inhiber l'ADN polymérase et entrer en compétition avec la cytidine pour incorporer des erreurs dans l'ADN, donc être cytotoxique.



Cytarabine
Aracytine®

Figure 10

I.3.4.3.1.3. Antipurines

Les antipurines (Figure 11) sont des analogues de l'adénine et de la guanine ou bien de leur riboside et désoxyriboside. Tout comme leurs homologues antypyrimidiniques, une fois administrés, leur rôle sera d'inhiber l'action enzymatique de l'ADN polymérase ainsi que d'insérer des erreurs dans l'ADN. Pour exemple, un analogue de la base A est la mercaptopurine, celle-ci est prescrite dans le cas de leucémie myéloïde chronique et un analogue de la base G est la thioguanine, celle-ci est indiquée dans le traitement des leucémies aigües myéloïdes. Riboside modifié, la cladribine est recommandée dans les leucémies à tricholeucocytes. Enfin la fludarabine est un désoxyriboside indiqué dans les leucémies lymphoïdes chroniques à cellules B.

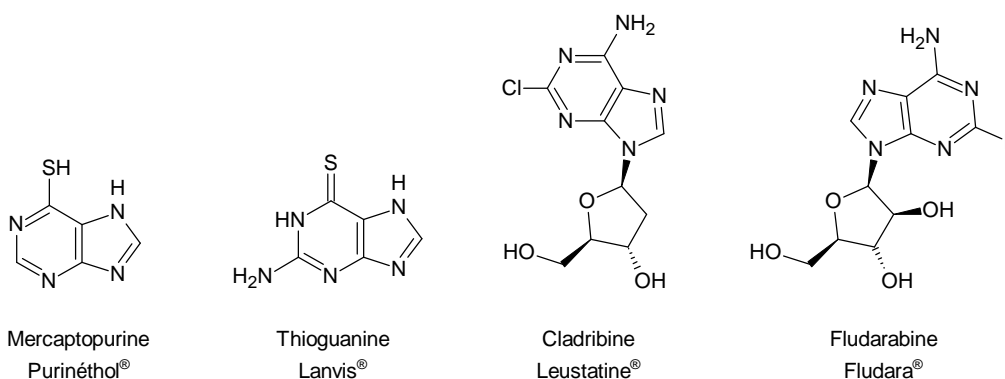


Figure 11 : Antipurines

I.3.4.3.1.4. Inhibiteurs de la ribonucléotide réductase

La ribonucléotide réductase est une enzyme clé car elle catalyse, à partir des ribonucléotides correspondants, la synthèse des quatre désoxyribonucléotides nécessaires à la réplication et à la réparation de l'ADN. Bloquer cette protéine, avec un inhibiteur spécifique dans une cellule néoplasique, reviendrait donc à la tuer. Actuellement, les laboratoires ont développé deux composés de ce type qui sont l'hydroxycarbamide et le gemcitabine (Figure 12). Le premier est indiqué dans les leucémies, les mélanomes, les cancers de l'estomac et de la prostate alors que le deuxième est plutôt prescrit en cas d'adénocarcinome de la prostate ou de cancer de la vessie.

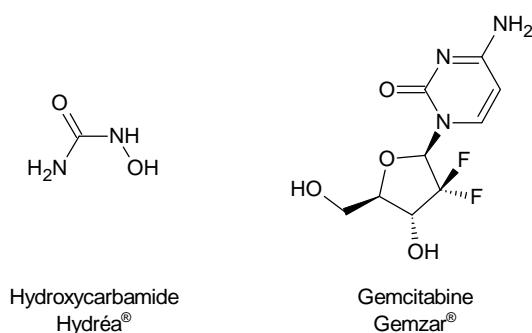


Figure 12 : Exemples d'inhibiteurs de la ribonucléotide réductase

I.3.4.3.2. Agents alkylants^{15,16}

Les agents alkylants sont la base des chimiothérapies les plus anciennement utilisées. Ces composés sont capables de créer une liaison covalente avec l'ADN en subissant une ou deux attaques nucléophiles de la part des bases azotées. Comme le montre la Figure 13, il en résultera différents pontages qui poseront problème au moment de la réplication ou de la transcription de l'ADN ce qui induira la mort cellulaire.

¹⁵ S. R. Rajski *et al.*, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 2723-2796.

¹⁶ V. Bernades-Genisson *et al.*, *Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers*, Ed. Tec & Doc, **2003**.

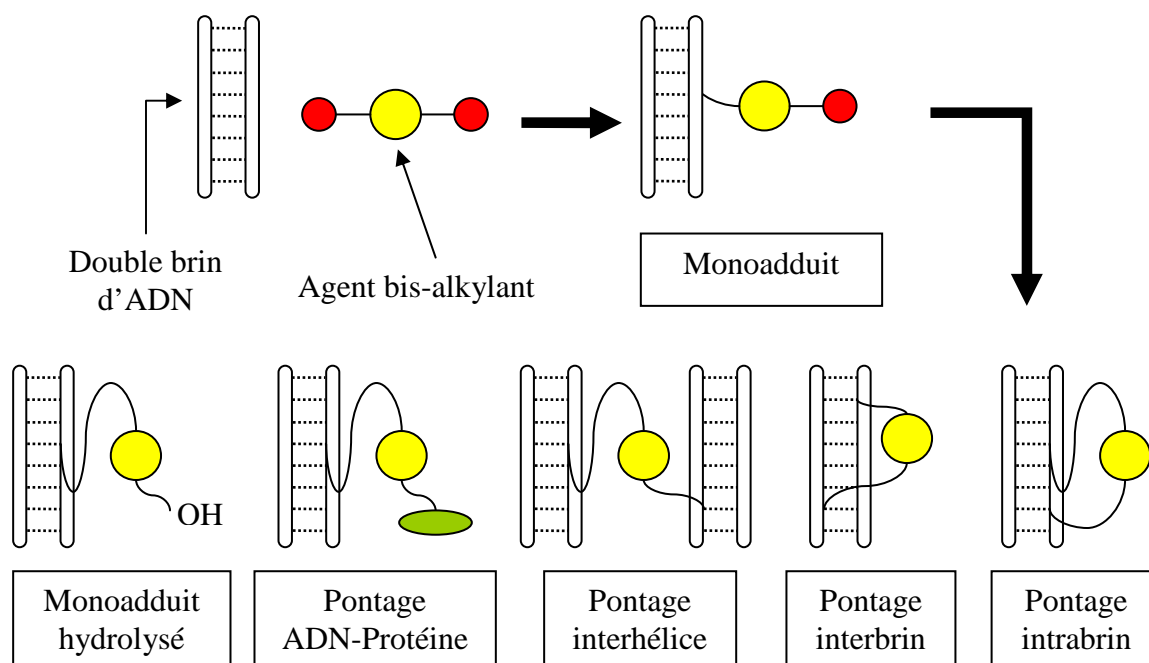


Figure 13 : Actions des agents alkylants

La famille des agents alkylants est regroupée en huit sous-familles différentes :

◆ **Les moutardes à l'azote**

Ces composés, analogues de la bis(2-chloroéthyl)amine, vont généralement subir deux substitutions nucléophiles de la part de l'azote en position 7 de la guanine. Comme exemples, nous pouvons citer la chlorméthine, le chlorambucile, ou le melphalan (Figure 14) qui sont indiqués dans certaines leucémies ou lymphomes.

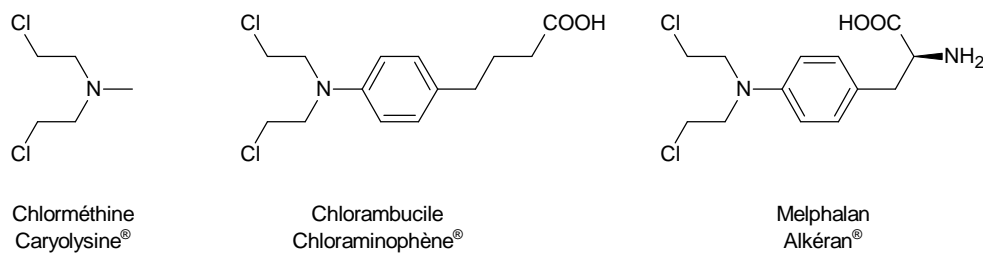


Figure 14 : Exemples de moutardes à l'azote

◆ **Les oxazophorines**

Conçus dans la continuité des moutardes à l'azote, les oxazophorines ont été développées dans le but d'obtenir une prodrogue apportant stabilité et sûreté au niveau de sa toxicité. Une fois métabolisés, ces composés auront la même action que les moutardes à

l'azote. Pour exemple, on citera les cyclophosphamide, trofosfamide et ifosfamide (Figure 15) qui sont indiqués dans les leucémies, les lymphomes et certaines tumeurs solides.

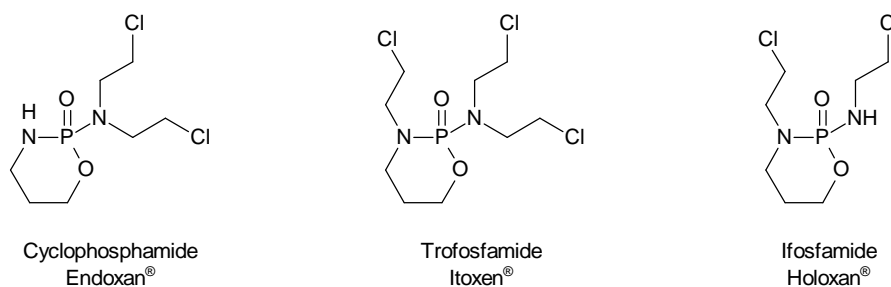


Figure 15 : Exemples d'oxazophorines

◆ Les aziridines

Les aziridines sont des antitumoraux présentant le motif aziridine ou aziridine-like. Si le médicament porte le cycle à trois atomes, l'ADN effectuera un alkylation ouvrant l'aziridine, en revanche si le principe actif porte un motif aziridine-like, le composé devra être métabolisé par un cytochrome P450 avant d'être alkylé. La plupart du temps, ces composés sont prescrits dans les cas de cancer du sein, de la vessie, des ovaires et de tumeurs cérébrales. Comme exemple d'aziridine, on peut citer le thiotépa, la carboquone et l'altrétamine (aziridine-like) (Figure 16)

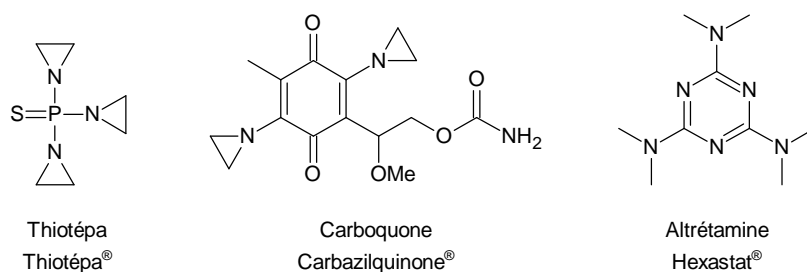


Figure 16 : Exemple d'aziridines

◆ Les nitrosourées

Parmi les agents antitumoraux, les nitrosourées occupent une place particulière en raison de leur large spectre d'activité. Certaines, grâce à leur lipophilie, sont capables d'atteindre les tumeurs cérébrales. Cependant leur utilisation reste limitée à cause de leur toxicité hématologique retardée et cumulative. Au niveau de la méthode d'action, la nitrosourée va dans un premier temps se décomposer spontanément à pH neutre en alkyldiazohydroxyle et isocyanate. Le premier aura une action alkylante sur l'ADN et le

deuxième aura plutôt une action carbamoylante sur la protéine de réparation de l'ADN. Pour exemple, on citera la carmustine, la lomustine, et la stréptozocine (Figure 17)

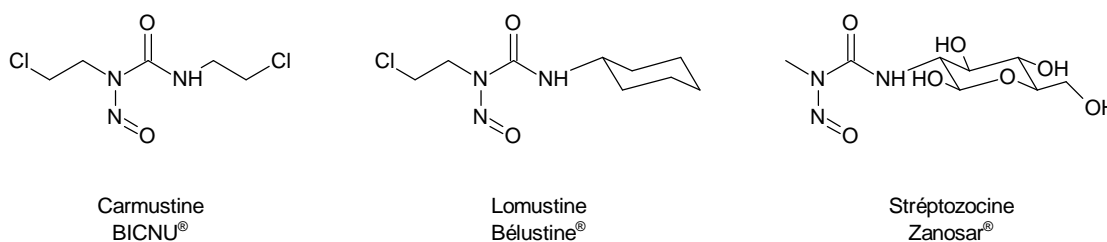


Figure 17 : Exemples de nitrosourées

◆ Les sulfonates d'alkyles

Les sulfonates d'alkyles, aussi appelés sulfonylalcane, réagissent de la même manière que les moutardes azotées c'est-à-dire par substitution nucléophile provoquée par l'ADN mais dans ce cas, la différence se trouve au niveau du groupe partant (halogène remplacé par un sulfonate). Ces antitumoraux sont indiqués dans la leucémie myéloïde chronique et dans les cancers ovariens. Pour exemple, on peut donner le busulfan, le tréosulfan et l'improsulfan qui sont, à ce jour, les sulfonates d'alkyles les plus utilisés.

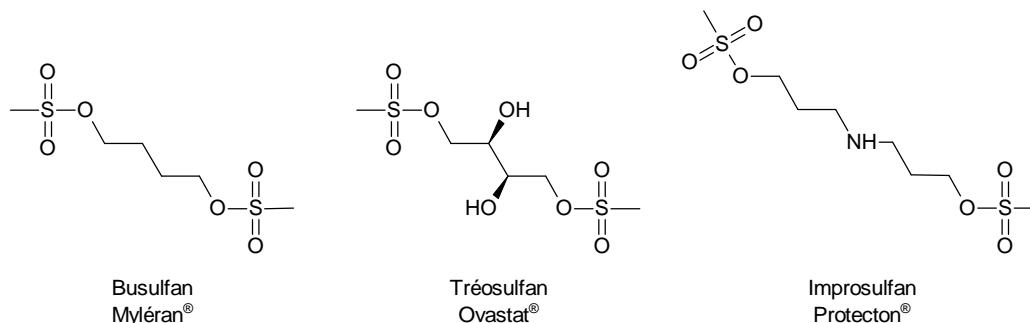


Figure 18 : Exemples de sulfonates d'alkyles

◆ Les méthylants

Cette sous-famille regroupe principalement trois composés : La dacarbazine, la témozolomide et la procarbazine (Figure 19). Ils sont indiqués dans la maladie de Hodgkin, dans les lymphomes non hodgkiniens, les sarcomes des tissus mous ainsi que dans certaines tumeurs cérébrales. Afin de méthyler l'ADN, ces trois composés doivent tout d'abord être métabolisés pour obtenir un ion méthyldiazonium sur lequel l'ADN va faire une substitution nucléophile.

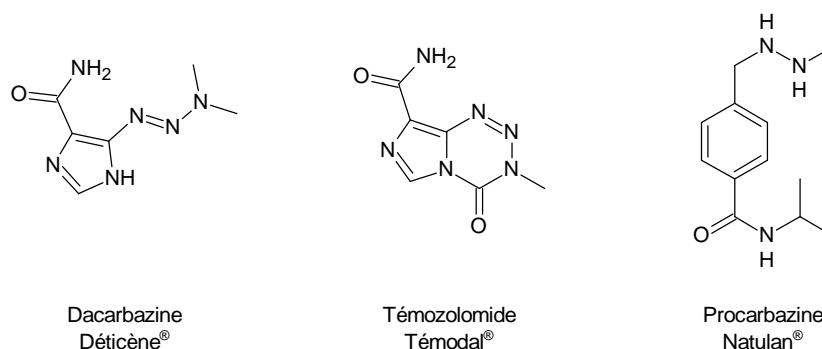


Figure 19 : Exemples d'agents méthylants

◆ **La mitomycine C**

La mitomycine C (Figure 20) est un antibiotique à propriétés antitumorales extrait du milieu de fermentation *Streptomyces caespitosus*. Il est conseillé pour les adénocarcinomes gastriques, pancréatiques, pour le cancer du sein métastatique et pour le cancer de la vessie non invasif. Après avoir subi une réduction biochimique, son action se déroule autour d'une bisalkylation de l'ADN.

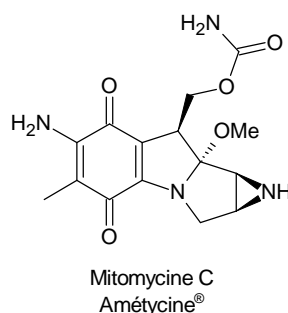


Figure 20

◆ **Les complexes du platine**

Les complexes du platine sont des molécules qui interagissent avec de multiples constituants cellulaires et notamment l'ADN afin d'avoir une action cytotoxique. Après administration, ces composés vont classiquement venir se fixer sur l'ADN par substitution nucléophile, ce qui va induire une importante modification conformationnelle de l'hélice double brin qui pourrait être fatale lors de la transcription. Comme exemple, nous pouvons citer le cisplatine (cancer des testicules, des ovaires, utérus et autres tumeurs solides), le carboplatine (cancer ORL, des ovaires et du poumon à petites cellules) et l'oxaliplatine (cancer du colon et du rectum)

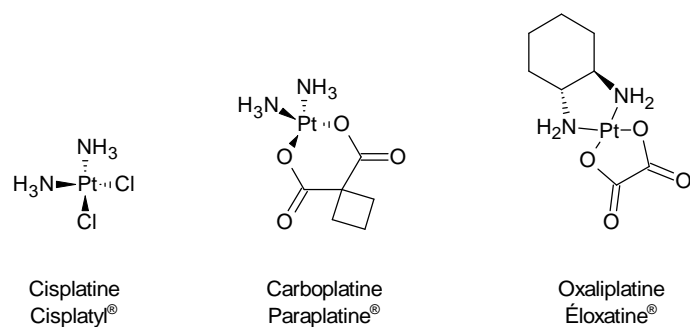


Figure 21 : Exemples de complexes du platine

I.3.4.3.3. Agents stabilisant des coupures d'ADN

Les topo-isomérases sont divisées en deux catégories : les topo-isomérases de type I appelées ADN topo-isomérases et les topo-isomérases de type II appelées ADN gyrases. Ces enzymes permettent de contrôler la structure topologique de l'ADN grâce à leur capacité à créer des coupures temporaires de la double hélice pour permettre de décroiser les brins d'ADN (Figure 22).

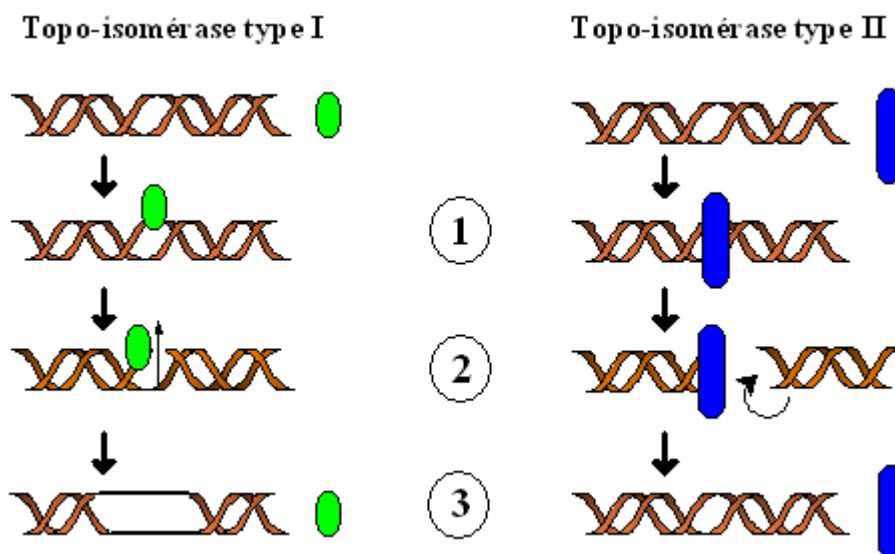


Figure 22 : Action des topo-isomérases sur un double brin d'ADN

Actuellement, en chimiothérapie anticancéreuse, des composés capables d'inhiber l'activité des topo-isomérases sont utilisés dans le but d'empêcher la religation du ou des brins d'ADN. Ces molécules forment un complexe appelé complexe clivable ternaire avec l'intermédiaire enzyme-ADN qui va stopper l'action de la topo-isomérase.

Chaque type d'enzyme topologique possède ses inhibiteurs. Pour les topo-isomérases de type I, ce sont les dérivés de la camptothécine (extrait de l'écorce d'un arbre chinois) comme l'irinotécan (carcinome de l'ovaire) ou le topotécan (cancers colorectaux) (Figure 23).

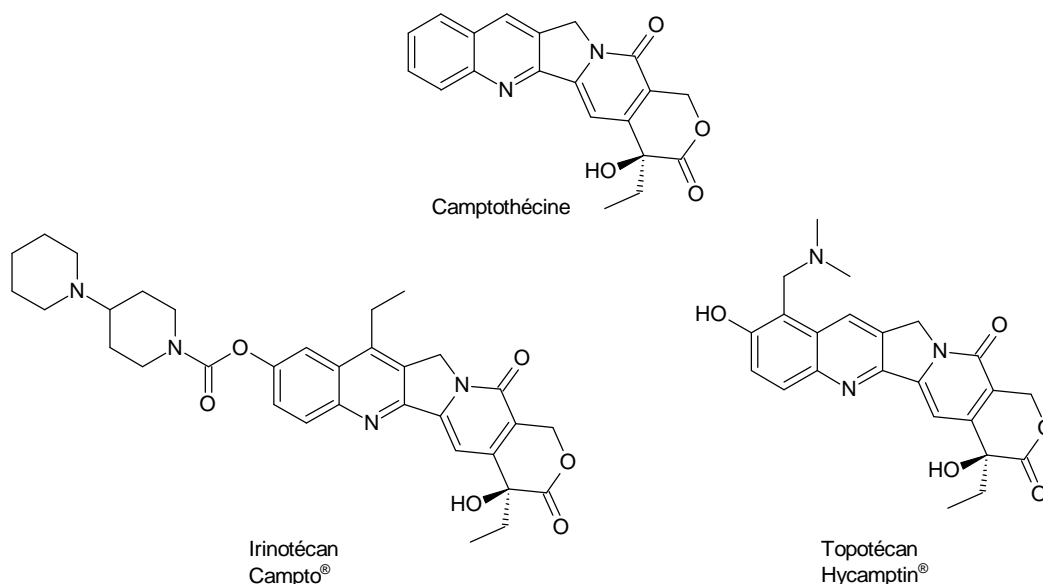


Figure 23 : Exemples d'inhibiteurs de topo-isomérase de type I

Pour les topo-isomérases de type II, plusieurs familles de produits ont été développées. Pour exemple, on peut citer les anthracyclines (Figure 24), les épipodophyllotoxines, le mitoxantrone ou le bisantrène qui ont de nombreuses indications (Figure 25).

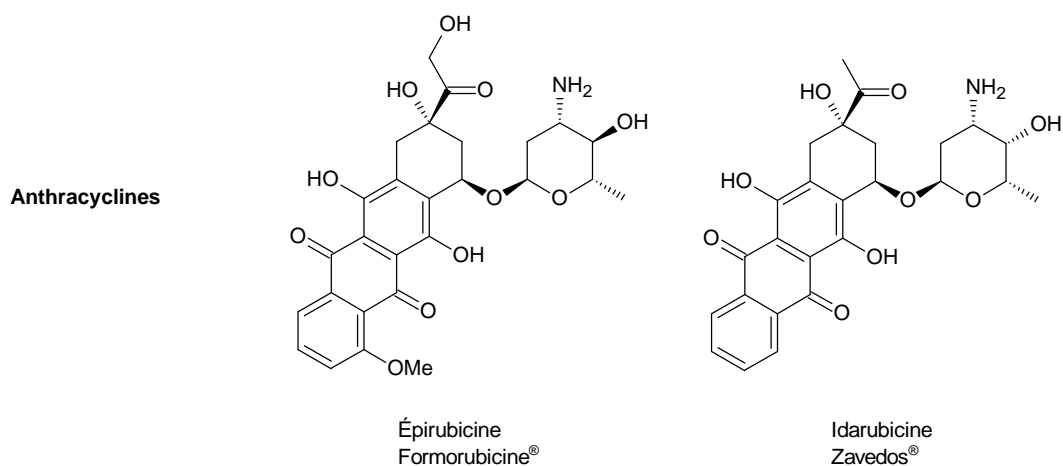


Figure 24 : Exemples d'inhibiteurs de topo-isomérase de type II

Épipodophyllotoxines

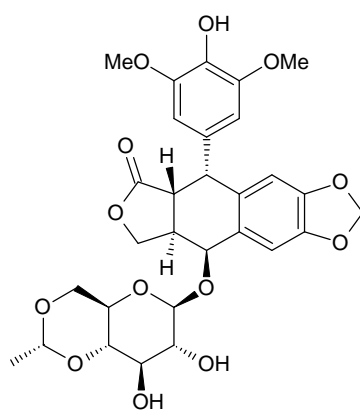
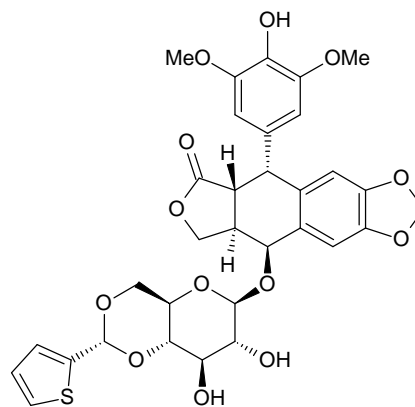
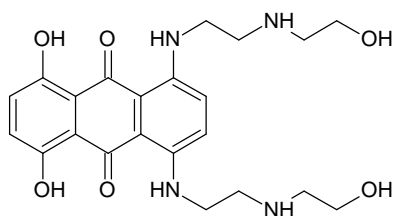
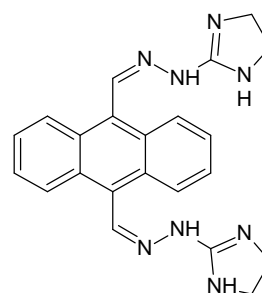
Étoposide
Celltop®Téniaposide
Véhem-Sandoz®Mitoxantrone
Novantrone®Bisantrène
Zantrène®

Figure 25 : Exemples d'inhibiteurs de topo-isomérase de type II (suite)

I.3.4.3.4. Agents induisant des coupures d'ADN

La bléomycine A₂ et son dérivé B₂ (Bléomycine Roger Bellon®) sont les principaux agents scindants de l'ADN dans l'arsenal thérapeutique disponible contre le cancer. Ces molécules, prescrites dans le cas de certaines tumeurs solides ainsi que dans les lymphomes, viennent s'insérer dans l'ADN pour arracher un électron en réalisant une oxydation du Fe(II) en Fe(III).¹⁷ Puis, cet électron est réutilisé afin de générer des radicaux libres (dérivés de dioxygène) responsables de scissions mono ou bicaténares de l'ADN entre bases puriques et pyrimidiniques.

¹⁷ D. L. Boger *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 448-476.

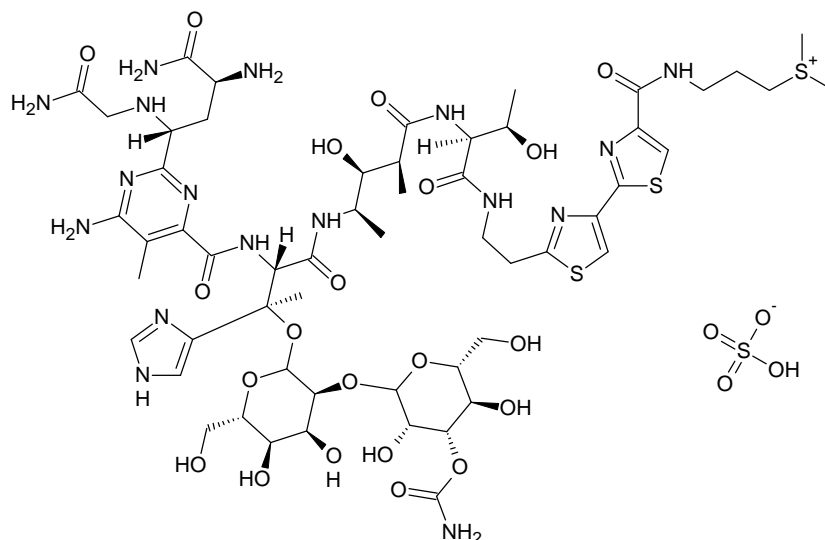


Figure 26 : Structure de la bléomycine A₂

I.3.4.4. Action centrée sur le fuseau mitotique¹⁸

La mitose désigne une étape du cycle cellulaire et consiste à réaliser la division cellulaire. Elle se déroule en cinq phases principales (Figure 27) :

- la prophase durant laquelle les chromosomes se condensent, le nucléole se désagrège et les centrosomes migrent vers chaque pôle de la cellule.
- la métaphase durant laquelle les chromosomes s'apparient sur le plan équatorial de la cellule et les centrosomes réalisent la polymérisation de microtubules qui constitueront le fuseau mitotique.
- l'anaphase durant laquelle le matériel génétique est tracté vers chaque pôle de la cellule grâce au fuseau mitotique. Cela est réalisé grâce à la dépolymérisation des microtubules, au niveau des centrosomes.
- la télophase durant laquelle les nucléoles vont se reformer.
- la cytokinèse durant laquelle la séparation des deux cellules filles va s'effectuer.

¹⁸ M. A. Jordan *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, **2004**, 4, 253-265.

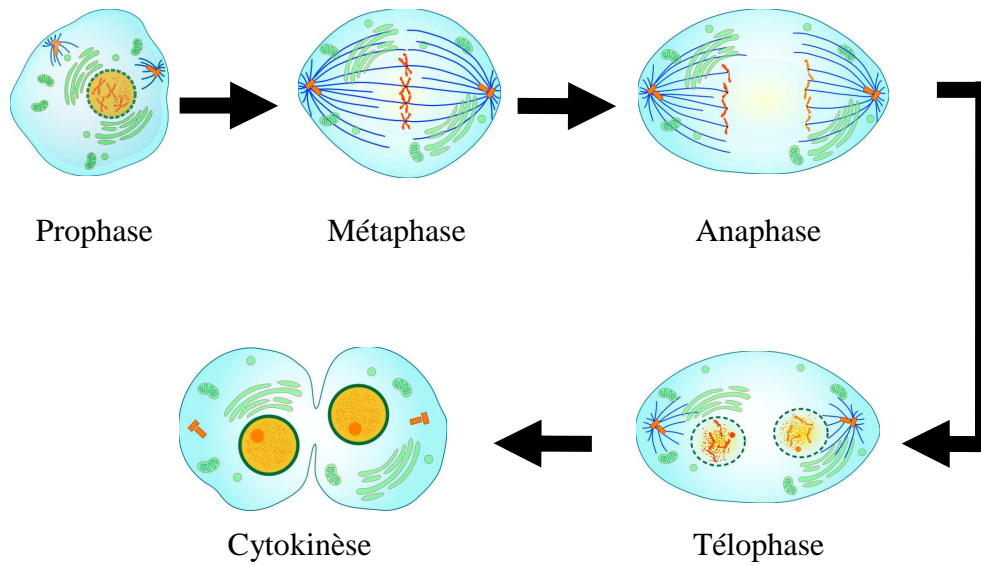
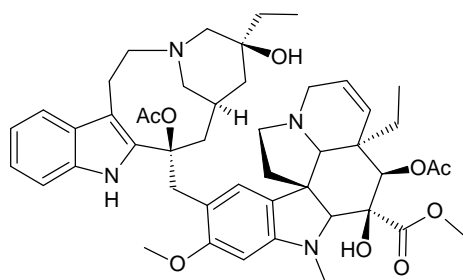
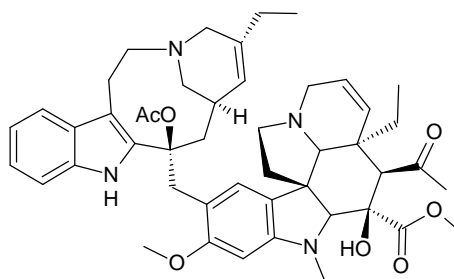
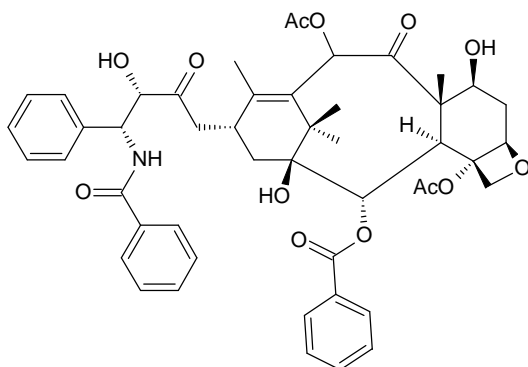
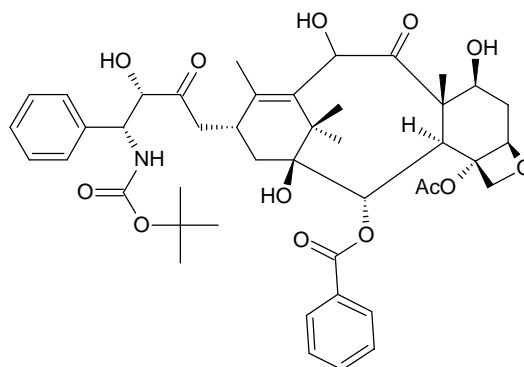


Figure 27 : Phases de la mitose

Depuis quelques années, et notamment avec la découverte d'extraits naturels de la famille des vinca-alcaloïdes et des taxanes (Figure 28), il est possible de stopper cette mitose et donc d'empêcher la prolifération néoplasique. Les vinca-alcaloïdes vont enrayer la polymérisation de microtubules lors de la métaphase tandis que les taxanes vont inhiber la dépolymérisation de ces mêmes microtubules en les stabilisant lors de l'anaphase.

Vinca-alcaloïdes :Vinblastine
Velbé®Vinorelbine
Navelbine®**Taxanes :**Paclitaxel
Taxol®Docetaxel
Taxotère®**Figure 28 : Exemples de vinca-alcaloïdes et de taxanes****I.3.5. Limitations et perspectives de la chimiothérapie antitumorale**

Depuis un siècle, la chimiothérapie antitumorale a connu un essor considérable. Elle a été conçue par les chercheurs pour bloquer la prolifération cellulaire de trois manières différentes :

- en stimulant le système immunitaire,
- en bloquant le système hormonal,
- en s'attaquant à l'ADN de la cellule ou à son fuseau mitotique nécessaire à sa division.

Cependant, ces différentes stratégies de défense contre la maladie ont un inconvénient majeur de non-spécificité, notamment pour les médicaments s'attaquant directement à la cellule. En effet, la plupart agissent aussi sur les cellules saines, ce qui a pour conséquences des nombreux effets secondaires.

Aujourd'hui, l'étude des mécanismes de prolifération cellulaire nous a permis de découvrir de nouvelles cibles comme les protéines kinases impliquées dans la régulation

cellulaire. Une fois ces cibles inhibées, la cellule peut retrouver son mécanisme d'apoptose qu'elle avait perdu par la surexpression de certaines protéines ou alors entrer dans un phénomène de sénescence qui est l'arrêt de la prolifération cellulaire.

Sur le marché depuis 2001 avec la commercialisation du Glivec[®], ce nouveau type d'inhibiteur est devenu l'un des objectifs majeurs de l'ensemble de la recherche dans la lutte contre le cancer.

II Les inhibiteurs de protéines kinases

II.1. Définition et inhibition d'une protéine kinase

La phosphorylation des protéines est un mécanisme de régulation qui contrôle pratiquement tous les aspects de la vie cellulaire.¹⁹ Les protéines kinases (PK) sont des enzymes qui réalisent cette phosphorylation en transférant un groupement phosphate de l'ATP vers une protéine substrat. Cette dernière effectue alors un changement conformationnel qui lui confère de nouvelles fonctions. Cette action est réversible car si le résidu phosphorylé se trouve en présence de la phosphatase adéquate, la protéine substrat est alors déphosphorylé et retrouve sa conformation et ses fonctions initiales. Répertoriées en 2002²⁰, il existe 518 protéines kinases différentes chez l'homme et celles-ci peuvent être classées en deux grandes catégories selon le type de résidu qu'elles phosphorylent (Figure 29). Si leur action s'effectue sur un acide aminé phénolique, on parlera de tyrosine kinase (TK) mais si elle s'effectue sur un acide aminé alcoolique non-aromatique, on parlera de sérine/thréonine kinase (STK).

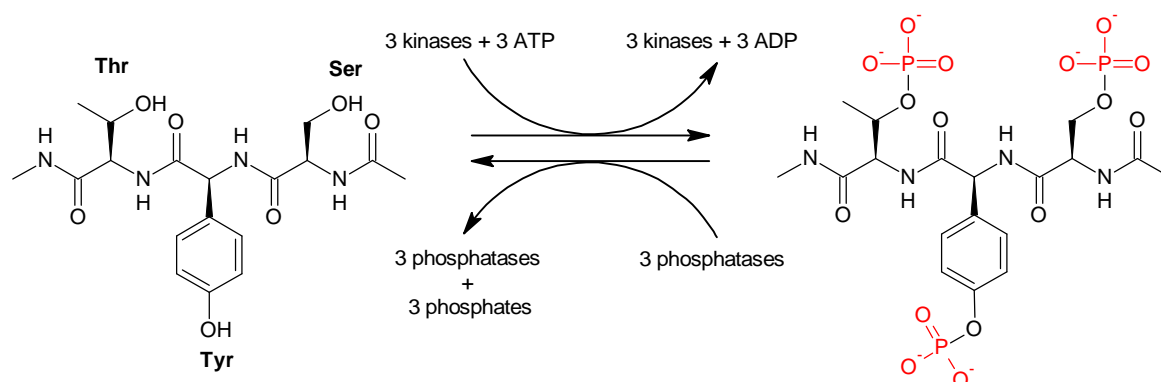


Figure 29 : Site d'action des protéines kinases

Au niveau de leur structure globale, les PKs possèdent deux domaines remarquables : un domaine catalytique et un domaine régulateur.

Le premier est une poche dans laquelle l'ATP et l'accepteur de phosphate vont venir se loger (Figure 30). Ce site est généralement le même dans la plupart des kinases, il comprend un site de fixation dans lequel deux acides aminés sont capables de créer deux

¹⁹ T. Hunter, *Cell*, **1995**, 80, 225-236.

²⁰ G. Manning *et al.*, *Science*, **2002**, 298, 1912-1934.

liaisons hydrogènes avec le noyau adénine de l'ATP et un ion métallique catalysant le transfert du phosphate (généralement Mg^{2+}).

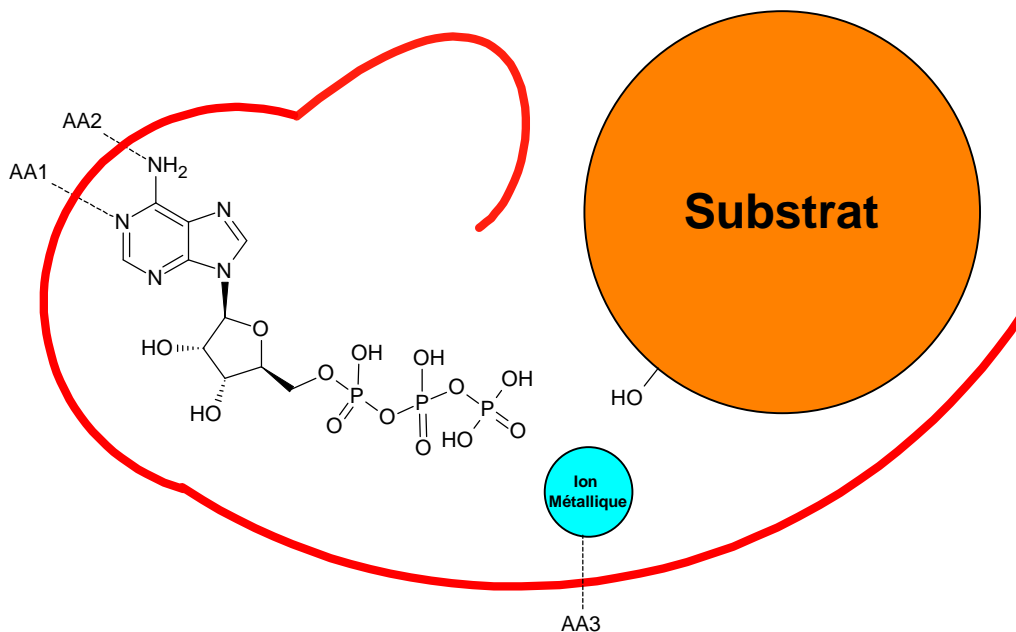


Figure 30 : Schéma simplifié du domaine catalytique d'une PK

Le deuxième domaine est dit régulateur et va pouvoir permettre ou non à la PK de rendre son domaine catalytique accessible à l'ATP. Il existe cinq types de régulation médiées par ce domaine²¹ : la première est faite par liaison d'un messager (AMP cyclique se liant au domaine régulateur de la protéine kinase AMP cyclique dépendante : PKA), la deuxième peut être une liaison à une sous unité dont le niveau d'expression varie avec l'état physiologique de la cellule (régulation des protéines kinases cycline-dépendante par la cycline), la troisième se fait par reconnaissance d'un domaine en fonction de la localisation subcellulaire de l'enzyme (liaison des domaines SH2 et SH3 aux Src kinases), la quatrième se fait par addition d'un domaine qui inhibe l'activité enzymatique par un processus de rétrocontrôle (cas de la kinase à chaîne légère de myosine²²), la dernière méthode de régulation se fait par phosphorylation ou déphosphorylation de résidus d'acides aminés localisés sur des segments particuliers de la kinase (cas de la kinase MEK phosphorylé par la kinase Raf).

Prenant en compte que la surexpression ou la mutation de certaines PKs sont deux des causes majeures des dérèglements cellulaires entraînant les cancers, les chercheurs ont essayé de synthétiser des composés qui prendraient la place de l'ATP dans le domaine catalytique.

²¹ L. N. Johnson *et al.*, *Cell*, **1996**, 85, 149-158.

²² G. Pfützer, *J. Appl. Physiol.*, **2001**, 91, 497-503.

Pour cela, ils ont mené dans un premier temps des études cristallographiques sur le site de fixation de l'ATP sur des kinases activées.²³ Celles-ci ont révélé les cinq grandes régions suivantes (Figure 31) :

- Une zone de fixation (en bleu) où le noyau d'adénine se lie à la kinase par deux liaisons hydrogènes
- Une région du ribose (en violet)
- Une région des groupements phosphates (en vert)
- Une poche hydrophobe spécifique (en orange) non-occupée par l'ATP qui peut différer structurellement d'une kinase à l'autre. Son accessibilité est gouvernée par l'encombrement stérique d'un acide aminé particulier appelé « gate-keeper » (en noir)
- Une région accessible au solvant (en jaune) également non-occupée par l'ATP qui est orientée vers l'extérieur du site actif.

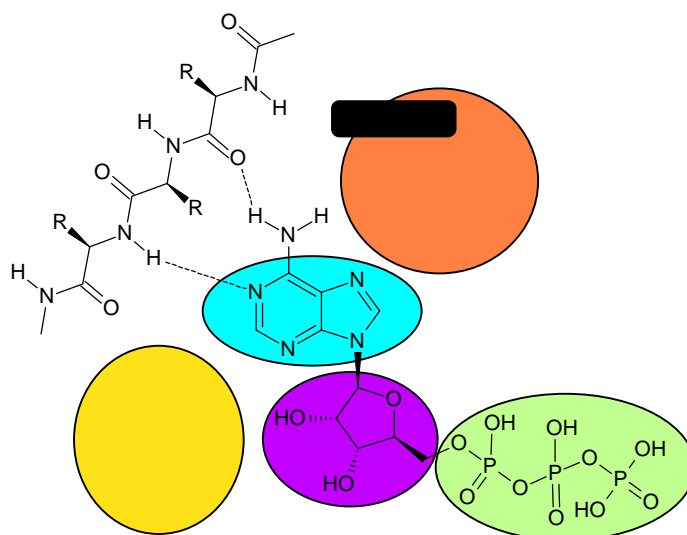


Figure 31 : Régions présentes dans le site de fixation de l'ATP

A partir de là, les laboratoires ont cherché à mettre en place des inhibiteurs ATP-compétitifs capables, dans un premier temps, d'interagir avec la protéine au niveau de la zone de fixation et, dans un deuxième temps, d'occuper les régions non occupées par l'ATP (poche hydrophobe spécifique et région accessible au solvant). Ces inhibiteurs sont appelés inhibiteurs de type I (Figure 32).

²³ P. Traxler *et al.*, *Pharmacol. Ther.*, **1999**, 82, 195-206.

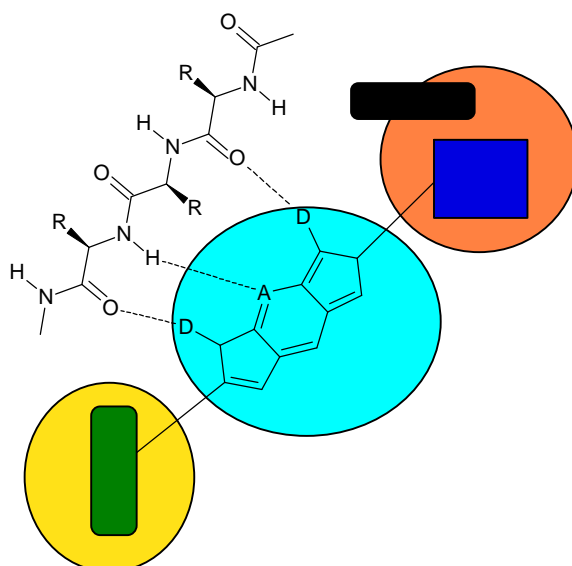


Figure 32 : Fixation d'un inhibiteur dans le site de fixation d'une kinase activée²⁴

En marge de cette conception rationnelle, les laboratoires Novartis ont développé dans le même temps l'imatinib (Figure 33).²⁵ Ciblant initialement PKC, cette molécule s'est montrée particulièrement efficace sur la forme inactive de la kinase Bcr-Abl responsable des leucémies myéloïdes chroniques.

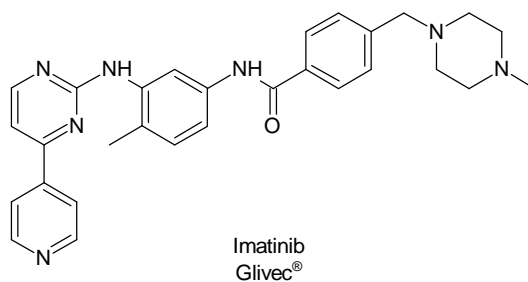


Figure 33

Afin d'expliquer cela, une étude cristallographique de l'imatinib sur la kinase Abl inactive fut entreprise par Schindler *et al.*²⁶ Celui-ci découvrit que la molécule se plaçait dans le domaine catalytique de la kinase et réalisait une liaison avec le site de fixation précédemment décrit, une liaison avec l'acide aminé chargé de contrôler l'accession à la poche hydrophobe et d'autres liaisons avec des acides aminés de la boucle d'activation de la kinase Abl, et notamment le motif DFG (Acide aspartique-Phénylalanine-Glycine) (Figure 34). Plus tard, il fut montré que ce motif a une importance capitale car il induit une poche

²⁴ G. Kéri *et al.*, *Curr. Signal Transduction Ther.*, **2006**, 1, 67-95.

²⁵ R. Capdeville *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2002**, 1, 493-502.

²⁶ T. Schindler *et al.*, *Science*, **2000**, 289, 1938-1942.

allostérique très sélective dans les kinases Abl, p38, b-Raf, EGFR, Kdr, c-Kit et Aurora A.²⁷
L'occupation de cette poche vaut à l'imatinib l'appellation d'inhibiteur de type II.

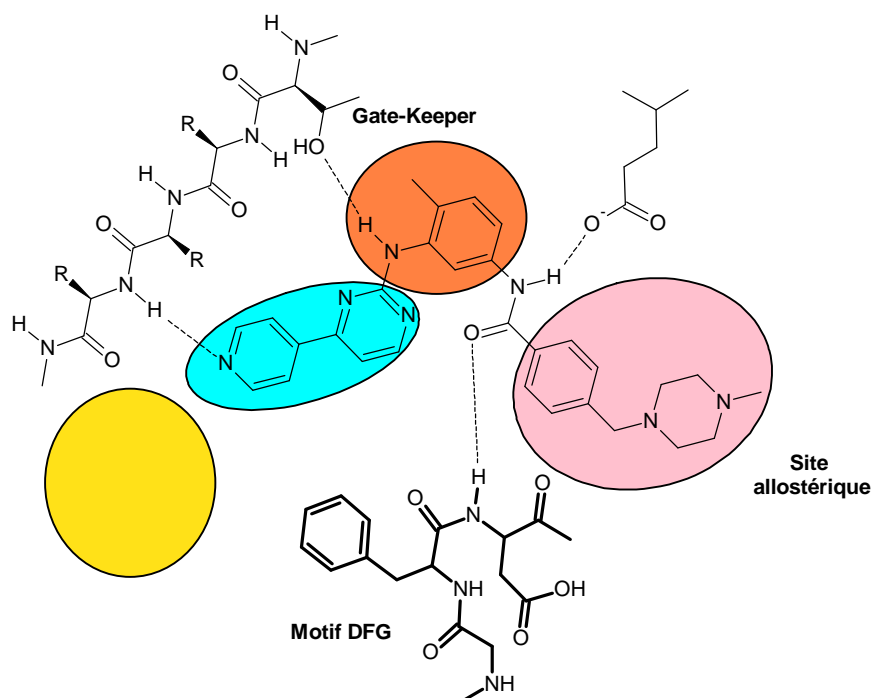


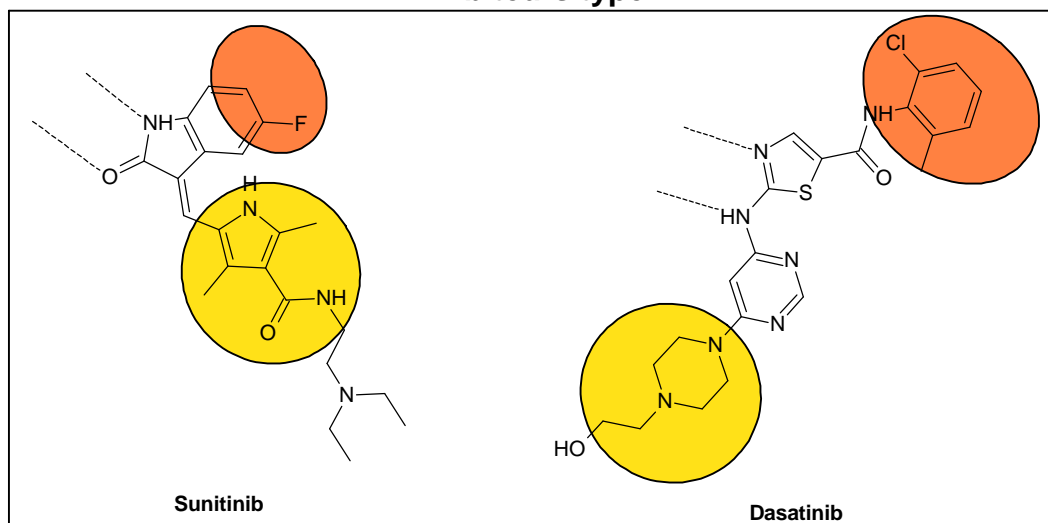
Figure 34 : Imatinib dans le site catalytique de la forme inactive de la kinase Abl²⁸

Aujourd'hui, grâce à l'efficacité de l'imatinib, les laboratoires de recherche ont concentré leurs efforts sur la conception de molécules ATP-compétitives pour développer des inhibiteurs de type I (dasatinib, sunitinib, *etc.*) et des inhibiteurs de type II (sorafenib, lapatinib, *etc.*)(Figure 35). Le premier type est caractéristique de molécules ATP-compétitives qui sont actives sur un spectre élargi de la forme active et inactive des kinases. Le deuxième type est lui caractéristique de molécules indirectement ATP-compétitives qui sont actives sur un spectre restreint de kinases inactivées possédant un motif DFG.

²⁷ Y. Liu *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, **2006**, 2, 358-364.

²⁸ J. Zhang *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, **2009**, 9, 28-39.

Inhibiteurs type I



Inhibiteurs type II

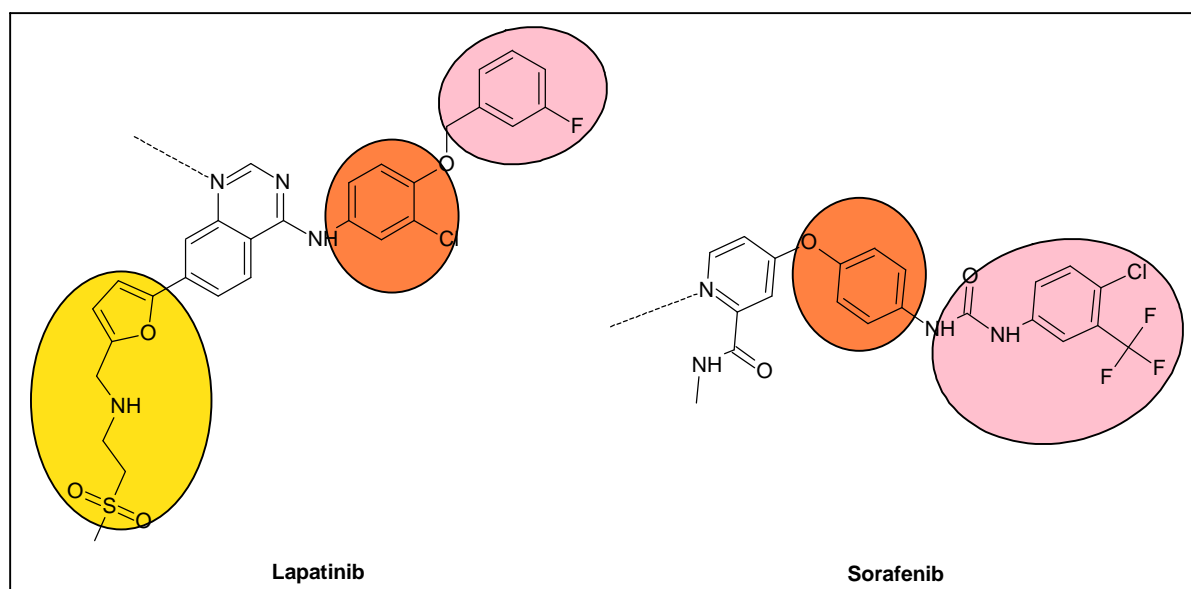


Figure 35 : Exemples du positionnement d'inhibiteurs dans le site de fixation de l'ATP²⁸

Depuis peu, il a été découvert un troisième type d'inhibiteurs qui, au contraire des deux premiers, regroupe les molécules non-ATP compétitives. Celles-ci bloqueraient la conformation de la kinase en occupant un site allostérique du site catalytique (Figure 36).²⁹ Cette stratégie peut se révéler judicieuse car la sélectivité serait largement accrue par rapport aux inhibiteurs précédents.

²⁹ S. Harrison *et al.*, *Expert Opin. Drug Dis.*, **2008**, 3, 761-774.

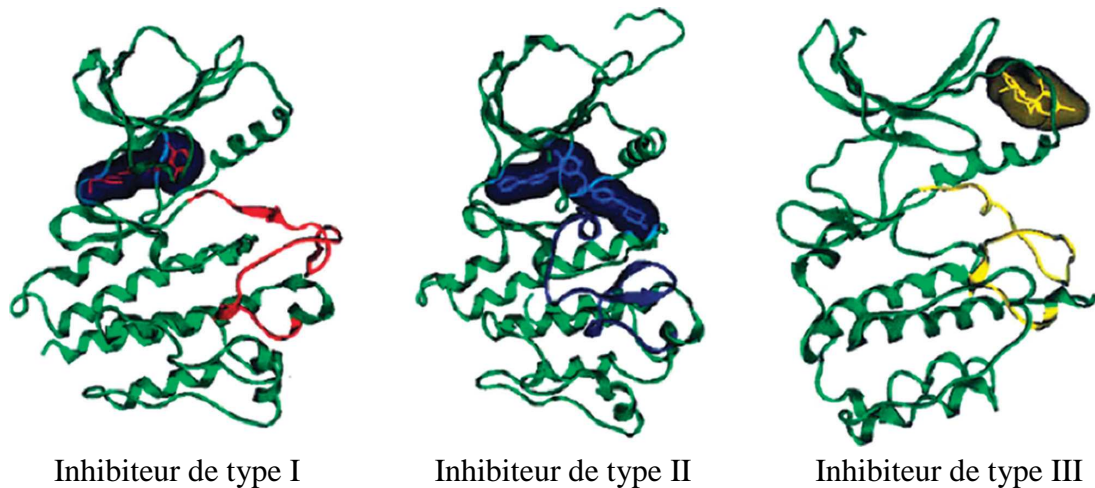


Figure 36 : Les trois types d'inhibiteurs en développement

II.2. Voies complexes de signalisation^{5,30,31}

La croissance, la multiplication, la différenciation et la mort cellulaire sont principalement régies par le transfert d'informations extracellulaires vers le noyau. Pour réaliser cela, la cellule dispose de récepteurs transmembranaires qui vont, à la réception d'informations extracellulaires, enclencher une voie de transduction servant à faire passer le message à travers le cytoplasme jusqu'au noyau.

Aujourd'hui, de nouveaux inhibiteurs sont développés afin d'empêcher une de ces trois étapes (réception, transduction, exécution)

II.2.1. Les récepteurs

Les récepteurs sont des protéines membranaires possédant un domaine extracellulaire comportant un site de fixation et un domaine intracellulaire capable d'activer une voie de signalisation. Il existe trois types de récepteurs :

³⁰ W. W. Ma *et al.*, *CA A Cancer Journal for Clinicians*, **2009**, 59, 111-137.

³¹ Y. Landry *et al.*, *Pharmacologie. Des cibles vers l'indication thérapeutique*, Ed. Dunod, **2003**.

- Les récepteurs à activité protéine kinase
- Les récepteurs couplés à une protéine kinase cytosolique
- Les récepteurs couplés à une protéine G

II.2.1.1. Les récepteurs à activité protéine kinase

II.2.1.1.1. Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK)

Les RTKs sont une grande famille de récepteurs impliqués dans l'activation des voies de transduction de IP3/DAG, de la PI3K et de Ras-MAP Kinase entre autres. Généralement, ce type de récepteurs est surexprimé à la surface des cellules cancéreuses. Pour inhiber leur activité deux solutions sont possibles : soit on empêche la partie extracellulaire de recevoir un agoniste, soit on inhibe la tyrosine kinase intracellulaire qu'il comporte. Cette famille est subdivisée en huit sous-familles dont cinq ciblées par les laboratoires de recherche pharmaceutique.

◆ La famille des récepteurs de l'EGF

Ces récepteurs sont spécifiques aux facteurs de croissance épidermique et ils existent sous quatre formes : erbB, erbB-2, erbB-3, erbB-4. Leur inhibition extracellulaire peut être obtenue grâce à des anticorps monoclonaux comme le cetuximab (Erbix[®]), le panitumumab (Vectibix[®]) ou le trastuzumab (Herceptin[®]). En revanche, l'inhibition de leur activité kinasique sera obtenue par des composés comme l'erlotinib ou le lapatinib (Figure 37).

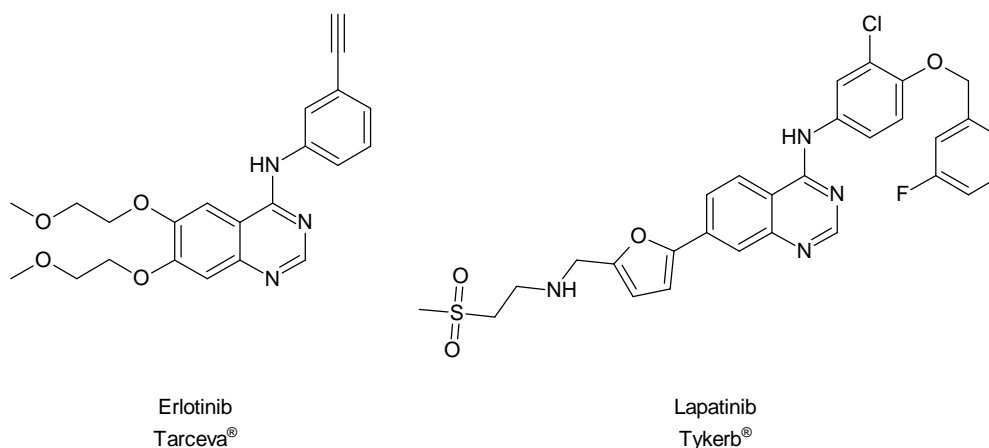


Figure 37 : Exemple d'inhibiteurs de l'EGFR

◆ **La famille des récepteurs de l'HGF**

Ces récepteurs sont spécifiques aux facteurs de croissance hépatocytaire, ils existent sous deux formes : MET et RON. Cette famille de récepteurs n'étant que récemment ciblée par la recherche pharmaceutique, seuls des composés en phase I de développement clinique sont disponibles. Pour exemple, on peut citer les produits AMG-102 et OA-505 comme anticorps monoclonaux et les produits XL880 et ARG-197 comme inhibiteurs kinasiques.

◆ **La famille des récepteurs de l'insuline ou de l'IGF**

Ces récepteurs sont de type dimérique et sont spécifiques aux facteurs de croissance insuline ou aux facteurs de croissance ayant une structure similaire à l'insuline (insulin-like). Leur inhibition extracellulaire peut être obtenue grâce à des anticorps monoclonaux comme AMG479 ou IMC-A12 qui sont tous les deux en phase II de développement clinique. En ce qui concerne l'inhibition de leur activité kinasique, les molécules comme XL-288 ou OSI-908 ne sont qu'en phase I.

◆ **La famille des récepteurs du VEGF**

Ces récepteurs sont spécifiques aux facteurs de croissance vasculaire endothéliale. Ils existent sous deux formes : flt-1, flt-2 et sont impliqués dans la vascularisation tumorale. Leur inhibition extracellulaire peut être obtenue grâce à des anticorps monoclonaux comme le bevacizumab (Avastin[®]) ou l'aflibercept (phase II). L'inhibition de leur activité est obtenue par des composés comme le sorafenib, le sunitinib ou le vatalanib (Figure 38).

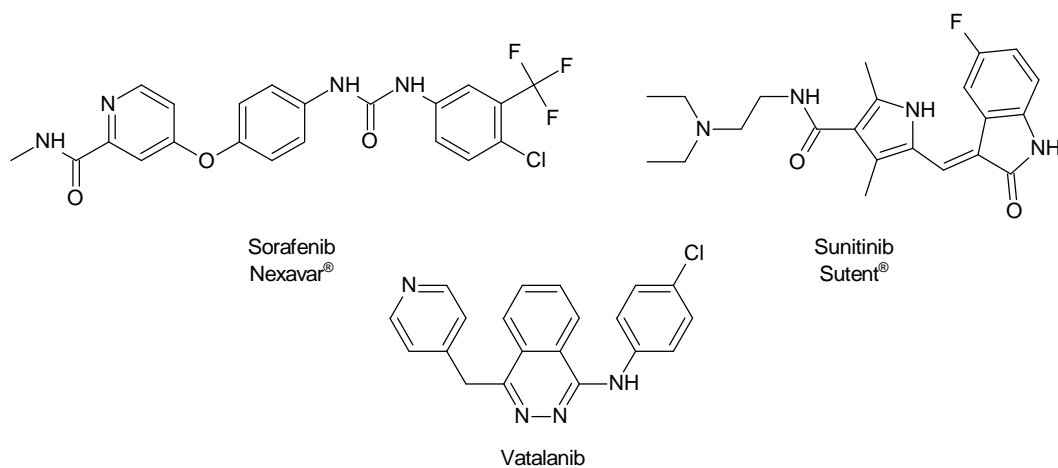


Figure 38 : Exemple d'inhibiteurs du VEGFR

◆ La famille des récepteurs du PDGF

Ces récepteurs sont spécifiques des facteurs de croissance plaquettaire. Ils existent sous cinq formes : PDGFR- α , PDGFR- β , c-kit, CSFR et Fik-2. L'inhibition de leurs protéines kinases a été obtenue par des composés comme le lapatinib (Figure 37), le sunitinib (Figure 38) ou le nilotinib (Figure 39).³²

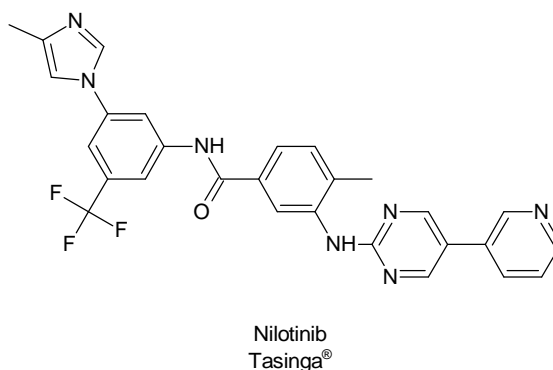


Figure 39 : Exemple d'inhibiteur du PDGFR

◆ Autres familles de récepteurs à activité TK

Bien qu'impliquées dans de nombreux phénomènes de prolifération, différenciation ou mort cellulaire, les autres familles de récepteurs (FGFR, NGFR, EphR) ne sont, pour le moment, pas la cible des thérapeutiques antitumorales ou sont ciblées par des composés initialement multi-cibles (PDGFR).

II.2.1.1.2. Les récepteurs à activité sérine/thréonine kinase (RSTK)

Les RSTKs forment une famille de récepteurs impliqués dans l'activation de la protéine Smad qui est un facteur de transcription cytosolique. Beaucoup moins exprimés que les RTKs, ils sont classés en deux catégories (Type I, Type II) et sont activés par les TGF- β , les BMP et les activines. Contrairement aux RTKs, l'inhibition de ces RSTKs peut induire la naissance de cellules néoplasiques.³³

³² E. Oxelmark *et al.*, *Drug Discov. Today*, **2007**, 4, e91-e95.

³³ R. J. Akhurst *et al.*, *Trends Cell Biol.*, **2001**, 11, S44-S51.

II.2.1.2. Les récepteurs couplés à une protéine cytosolique

Ce type de récepteur est dépourvu d'activité enzymatique au niveau de sa partie intracellulaire. Cependant, ces protéines transmembranaires possèdent un domaine de fixation spécifique qui leur permet de se fixer à une protéine cytosolique induisant une activité enzymatique.

II.2.1.2.1. Les récepteurs de cytokines

◆ Couplage avec une TK

Le couplage avec une TK est notamment observé pour les récepteurs de cytokines. Ces récepteurs vont se dimériser afin d'être activés par des interleukines, des interférons, certains facteurs de croissance (G-CSF, GM-CSF) ou l'érythropoïétine. Ensuite, par l'intermédiaire des kinases Jak fixées sur leur partie cytosolique, ils vont activer la protéine STAT (Facteur de transcription cytosolique). Initialement ciblée en immunothérapie classique, l'inhibition de cette kinase Jak est devenue un des nombreux objectifs de la chimiothérapie anticancéreuse car cette enzyme semblerait impliquée dans le processus d'oncogenèse.³⁴ L'inhibition des kinases Jak a été obtenue par les composés ci-dessous (Figure 40).

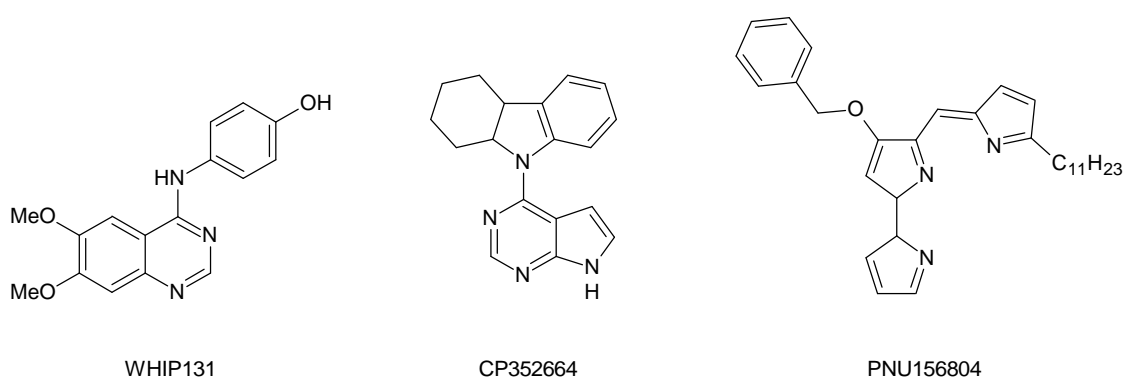


Figure 40 : Exemples d'inhibiteurs de JAK³⁵

³⁴ L. Espert *et al.*, *Bull. Cancer*, **2005**, 92, 845-857.

³⁵ A. C. Papageorgiou *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.*, **2004**, 25, 558-562.

◆ Couplage avec une STK

Ce type de couplage est observé pour les récepteurs d'IL-1, d'IL-18 (IL-1R, IL-18R) et de micro-organismes pathologiques (TLR). Ils se lient à la STK IRAQ grâce au domaine de reconnaissance TIR pour ensuite activer la voie de transduction des MAP kinases ainsi que le facteur de transcription NFκB. Actuellement, aucun inhibiteur d'IRAQ n'a été développé en chimiothérapie antitumorale.

II.2.1.2.2. Les immuno-récepteurs

Les immuno-récepteurs sont activés par les immunoglobulines pour ensuite se fixer, par l'intermédiaire d'un résidu tyrosine phosphorylé, à une enzyme de la grande famille des kinases Src possédant un domaine SH2. Cette famille contient huit membres (Src, Blk, Fgr, Fyn, Hck, Lck, Lyn, Yes) et elle est impliquée dans de très nombreux processus cellulaires (activation de STAT, des voies de signalisation PI3K, MAP kinase) grâce à leurs récepteurs à domaine SH2 qui leurs permettent une multitude d'interactions protéine-protéine. Pour cette raison, certains laboratoires pharmaceutiques ont fait, notamment de la kinase Src, une cible prioritaire et ont développé des composés comme le dasatinib ou le bolotinib (Figure 41).

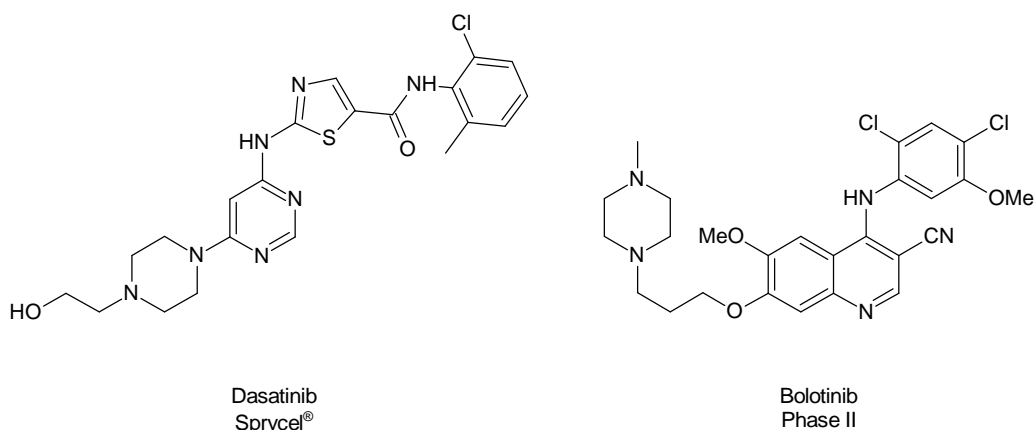


Figure 41 : Exemples d'inhibiteurs de la kinase Src

II.2.1.2.3. LES TNFR³⁶

Les récepteurs de facteurs de nécrose tumorale constituent une super famille de 29 récepteurs trimériques différents activés par 19 agonistes distincts. Ces protéines transmembranaires sont impliquées, par le biais de protéines adaptatrices (TRADD, FADD), dans l'activité des caspases régulatrices de l'apoptose et engendrent des inflammations, *via* la voie de transduction des MAP kinases. Récemment, il a été montré que l'inhibition de ces récepteurs par des antagonistes comme l'infliximab (Rémicade[®]) ou l'étanercept (Enbrel[®]) donnait une réponse antitumorale intéressante.³⁷

II.2.1.3. Les récepteurs hélicoïdaux couplés aux protéines G

Les récepteurs hélicoïdaux sont des protéines transmembranaires contenant au moins sept hélices. Impliqués dans de nombreux processus biologiques, ils sont probablement une des cibles les plus importantes en thérapeutique. En cancérologie, deux familles de ces récepteurs et leurs voies de signalisation sont ciblées : la famille des récepteurs Wnt³⁸ et la famille des récepteurs Hedgehog.³⁹

II.2.2. Voies de transduction

Afin d'acheminer le signal de prolifération ou d'apoptose du récepteur jusqu'au noyau, la cellule utilise des voies complexes de transduction. Celles-ci se mettent en place par des phénomènes d'associations de protéines ou/et par des phosphorylations successives réalisées avec des PK.

Il existe une multitude de voies de signalisation (Figure 42) mais nous nous attarderons sur les plus ciblées par les nouveaux agents antitumoraux : la voie des MAP Kinases et la voie PI3K/Akt.

³⁶ F. Balkwill, *Nat. Rev. Cancer*, **2009**, 9, 361-371.

³⁷ J.-H. Egberts *et al.*, *Cancer Res.*, **2008**, 68, 1443-1450.

³⁸ N. Barker *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2006**, 5, 997-1014.

³⁹ L. L. Rubin *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2006**, 5, 1026-1033.

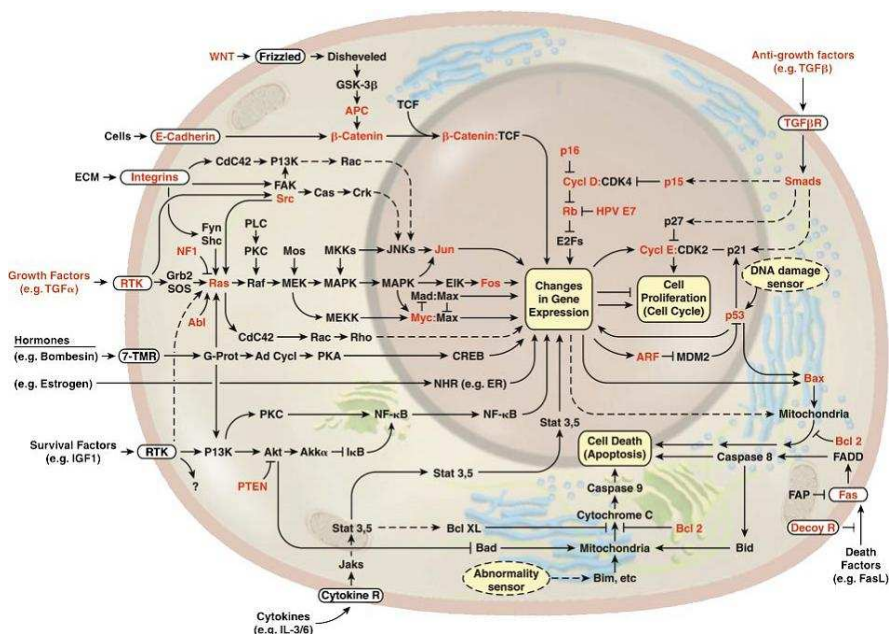


Figure 42 : Schéma simplifié de l'ensemble des voies de signalisation⁷

II.2.2.1. Voie des MAP Kinases

Le terme de MAP kinase est un terme générique pour désigner une cascade de phosphorylation de protéines kinases d'au moins 3 étapes (Figure 43).

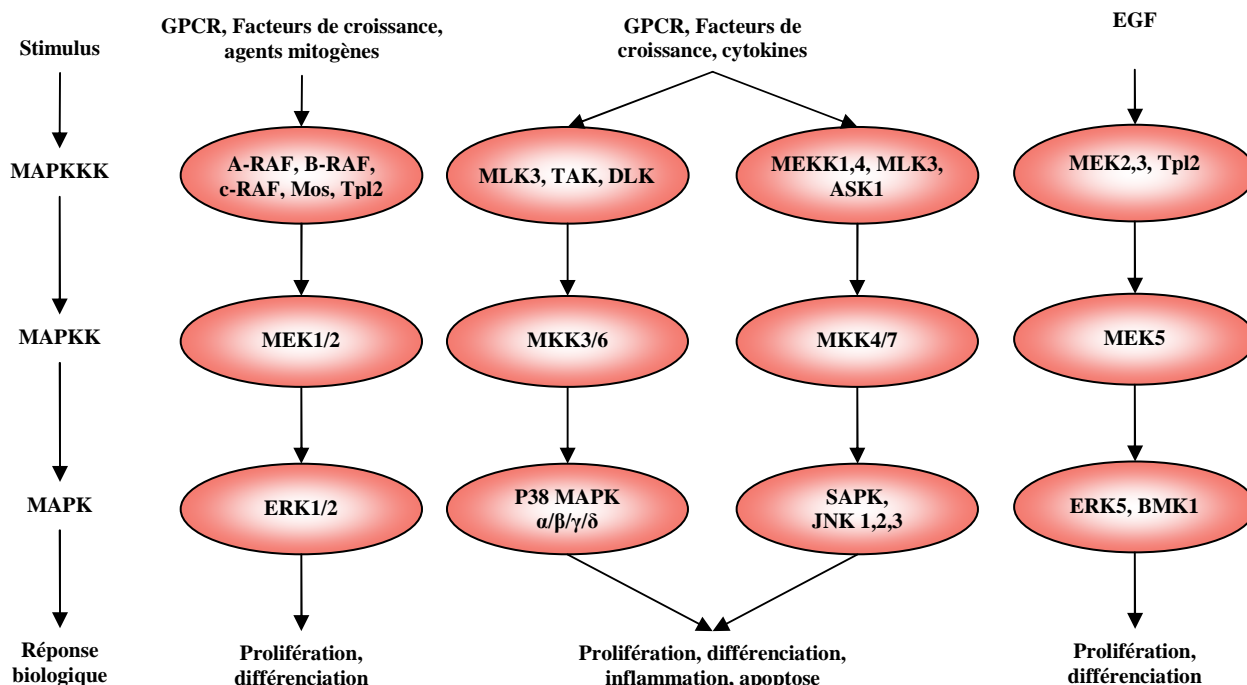


Figure 43 : Réseaux des MAP kinases⁴⁰

⁴⁰ Site internet, http://www.cellsignal.com/reference/pathway/MAPK_cascades.html.

En chimiothérapie anticancéreuse, c'est principalement la voie mettant en jeu les kinases Erk1/2 qui est visée car celle-ci se révèle centrale dans la transcription des gènes donc dans la prolifération et la différenciation cellulaire (Figure 44).

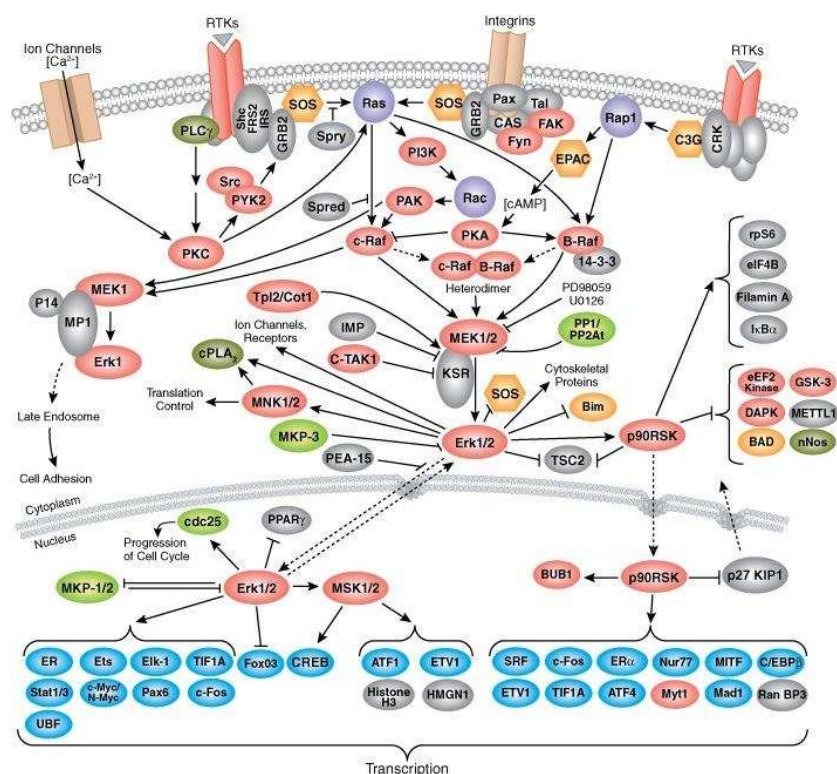


Figure 44 : Voie des Map kinases impliquées dans la prolifération cellulaire⁴¹

Dans un premier temps, les chercheurs ont tenté d'inhiber la protéine initiatrice de la cascade : Ras. Cette enzyme est une GTPase ou petite protéine G monomérique qui est chargée, en partie, d'activer la protéine Raf. Ils ont alors développé des composés inhibiteurs (Figure 45) de farnesyltransférase, qui est chargée de libérer Ras de la membrane plasmique.⁴²

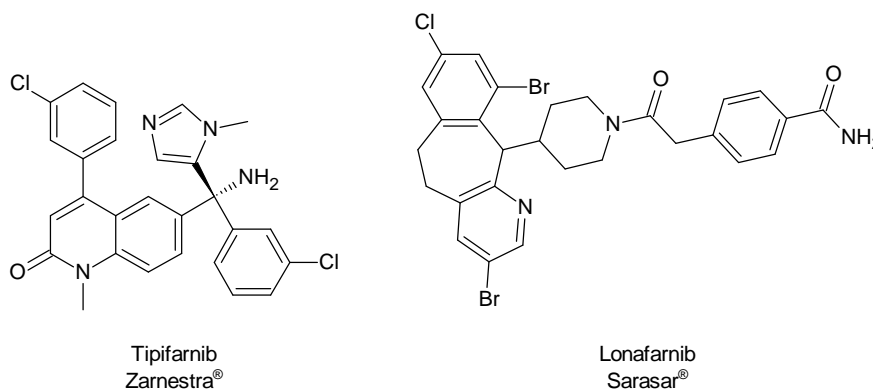


Figure 45 : Exemples d'inhibiteurs de Ras

⁴¹ Site internet, http://www.cellsignal.com/reference/pathway/MAPK_ERK_Growth.html.

⁴² K. Zhu *et al.*, *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **2003**, 4, 1428-1435.

Cependant, la protéine Ras est une entité qui subit bon nombre de mutations durant le développement d'un cancer ce qui rend les inhibiteurs beaucoup moins efficaces.⁴³ Les laboratoires ont donc décidé de se pencher sur le développement d'inhibiteurs de la cascade proprement dite.

La première famille de la cascade des MAP kinases concernée est celle des STK Raf. Elle comporte trois types différents (A-Raf, B-Raf et c-Raf) et elle est en charge d'activer les kinases MEK. L'inhibition de Raf a été obtenue avec le sorafenib⁴⁴ qui, par la suite, a été employé comme inhibiteur multi-cibles.⁴⁵ Actuellement, plusieurs laboratoires tentent de développer des composés actifs sur cette kinase. Comme exemple, on peut citer les laboratoires Sunesis qui viennent de publier une série de molécules inhibitrices de Raf en phase I (Figure 46).⁴⁶

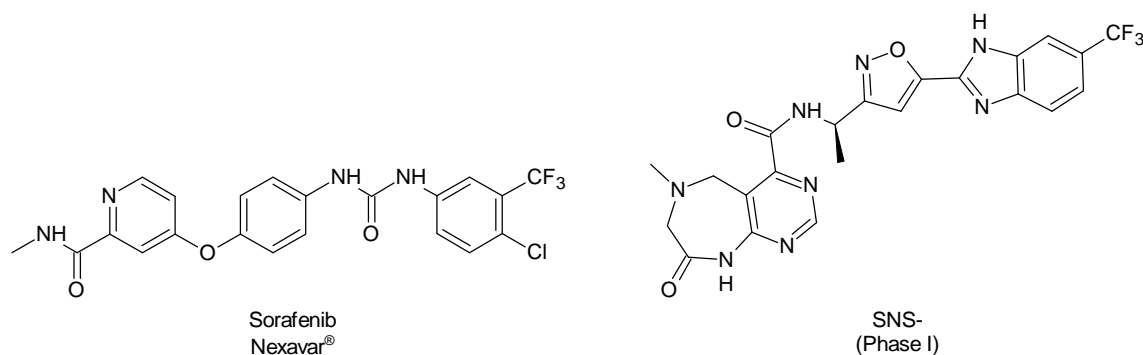


Figure 46 : Exemples d'inhibiteurs de Raf

La deuxième étape de la cascade est réalisée par les kinases Mek1 et Mek2. Ces enzymes ont la particularité d'avoir une double activité TK et STK qui va diphosphoryler Erk1/2. Actuellement, les inhibiteurs de Mek ne sont qu'en phase de développement clinique (Figure 47) et contrairement à la plupart des molécules synthétisées, ils ne sont pas ATP-compétitifs. En effet, l'inhibiteur va venir se fixer au complexe Mg-ATP de la kinase inactive ce qui va induire un blocage de conformation de l'enzyme⁴⁷ et donc stopper la cascade.

⁴³ D. W. End *et al.*, *Cancer Res.*, **2001**, 61, 131-137.

⁴⁴ K. T. Flaherty, *Clin. Cancer Res.*, **2007**, 13, 747-752.

⁴⁵ S. M. Wilhelm *et al.*, *Cancer Res.*, **2004**, 64, 7099-7109.

⁴⁶ J. Cossrow *et al.*, *brevet*, **2009**, WO2009006404A2.

⁴⁷ J. F. Ohren *et al.*, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **2004**, 11, 1192-1197.

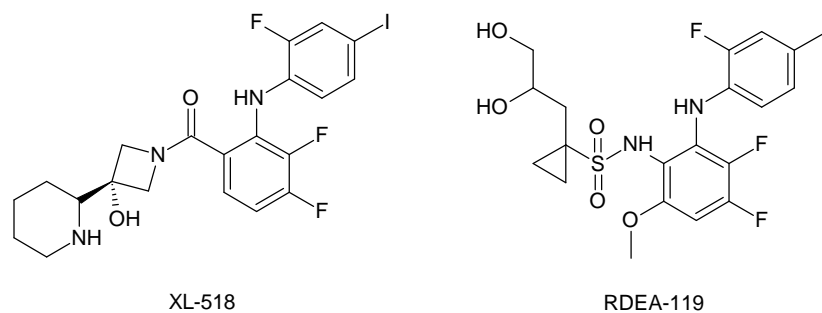


Figure 47 : Exemples d'inhibiteurs de Mek^{48, 49}

Enfin, la troisième et dernière étape de cette cascade est effectuée par les kinases Erk1 et Erk2. Celles-ci représentent une cible intéressante en chimiothérapie pour plusieurs raisons. Premièrement, l'inhibition de ces kinases stoppe la signalisation de prolifération et de différenciation transitant par la voie des MAP kinases. Deuxièmement, les kinases Erk1/2 peuvent être activées par d'autres voies de signalisation,⁵⁰ ce qui les rend incontournables dans la multiplication cellulaire. Troisièmement, il a été récemment démontré que Erk1 et Erk2 font partie du mécanisme de survie cellulaire. En les inhibant, il est possible d'engendrer l'apoptose.⁵¹ Actuellement, seules quelques équipes⁵² ont publié des séries de molécules inhibitrices de la kinase Erk (Figure 48), c'est pourquoi ce domaine reste largement à explorer.

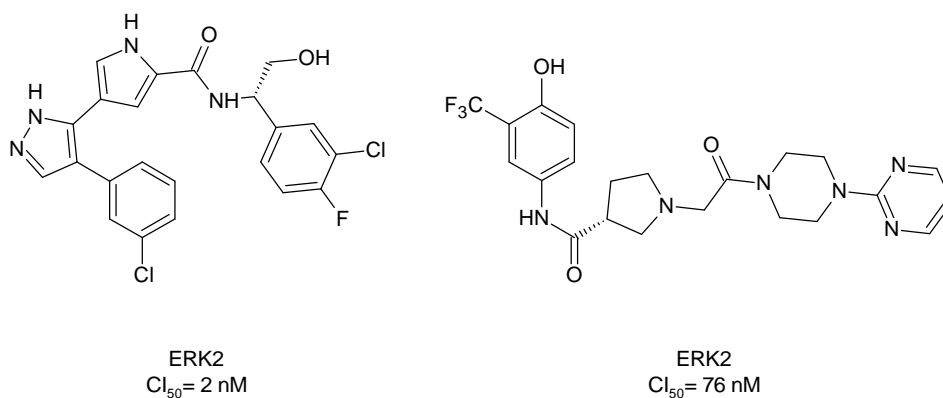


Figure 48 : Exemples d'inhibiteurs de Erk^{53, 54}

⁴⁸ N. Aay *et al.*, *brevet*, **2007**, WO2007044515A1.

⁴⁹ J. N. Miner *et al.*, *brevet*, **2009**, WO2009018238A1.

⁵⁰ E. Gomez *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277, 48146-48151.

⁵¹ K. Balmanno *et al.*, *Cell Death Differ.*, **2008**, 16, 368-377.

⁵² K.-K. Wong, *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discovery*, **2009**, 4, 28-35.

⁵³ A. M. Aronov *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 1280-1287.

⁵⁴ Y. Deng *et al.*, *brevet*, **2007**, US20070232610A1.

II.2.2.2. Voie PI3K/Akt

La voie des PI3K/Akt est l'une des plus explorées dans le domaine des nouvelles chimiothérapies car elle est très impliquée dans la vie cellulaire et notamment dans la survie de la cellule (Figure 49).

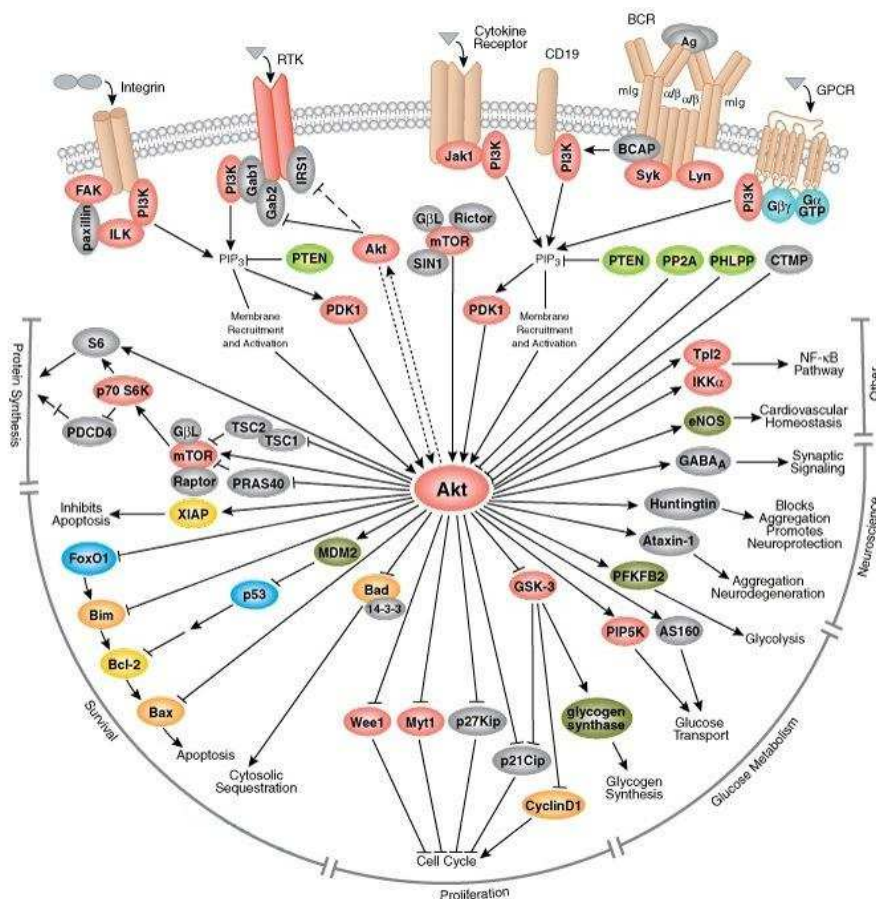


Figure 49 : Schéma de la voie de signalisation PI3K/Akt⁵⁵

Initiatrice de la cascade, la kinase PI3K est une enzyme qui a pour but de phosphoryler le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) afin d'obtenir le phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3). Ce dernier, agissant sur toutes les enzymes ou protéines qui possèdent un domaine PH, va phosphoryler directement ou indirectement (par l'intermédiaire de PDK1) Akt. Aussi appelée PKB, cette protéine catalytique va jouer le rôle d'inhibiteur de l'apoptose et des inhibiteurs du cycle cellulaire (ex : Wee1).

⁵⁵ Site internet, http://www.cellsignal.com/reference/pathway/Akt_PKB.html.

Afin de réguler son fonctionnement, la cellule est dotée de la phosphatase PTEN. Son rôle est de déphosphoryler PIP3 avant qu'il ne stimule Akt (Figure 50). Cette non-activation a pour conséquence d'enclencher les mécanismes de mort cellulaire.

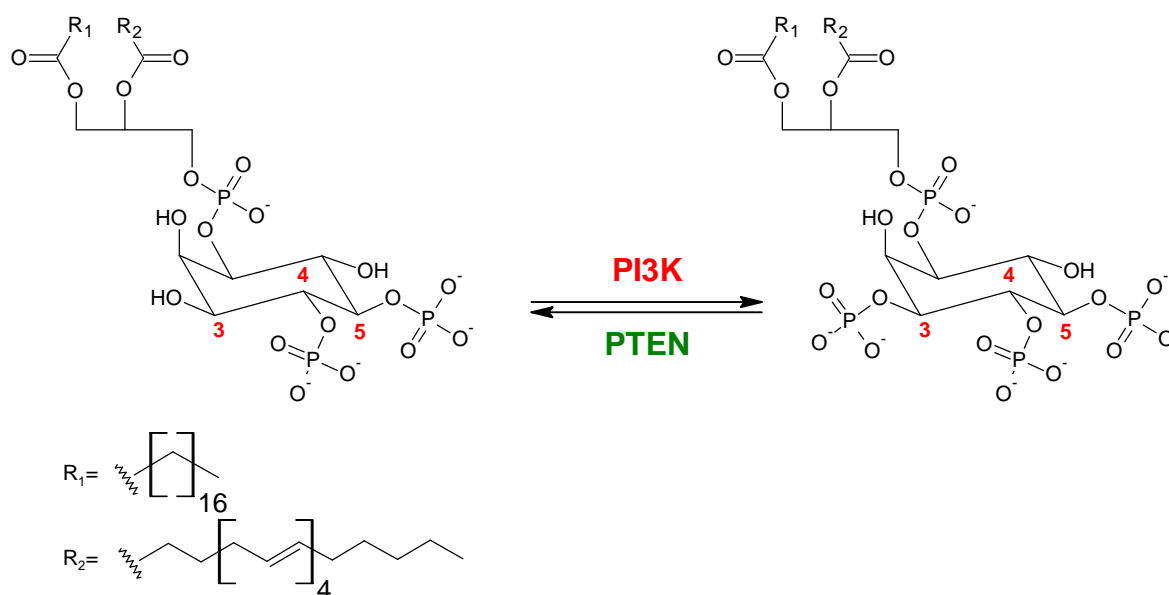


Figure 50 : Phosphorylation, déphosphorylation du phosphatidylinositol

Dans le cas des cellules cancéreuses, PTEN se retrouve souvent mutée, ce qui a pour incidence la surexpression de la voie de signalisation PI3K/Akt engendrant le blocage du processus d'apoptose. Pour enrayer cela et prévenir la suractivation de cette voie de transduction, les laboratoires développent des molécules capables d'inhiber PI3K (Figure 51), PDK1 (Figure 52) et Akt (Figure 53).⁵⁶

⁵⁶ C. Garcia-Echeverria *et al.*, *Oncogene*, **2008**, 27, 5511-5526.

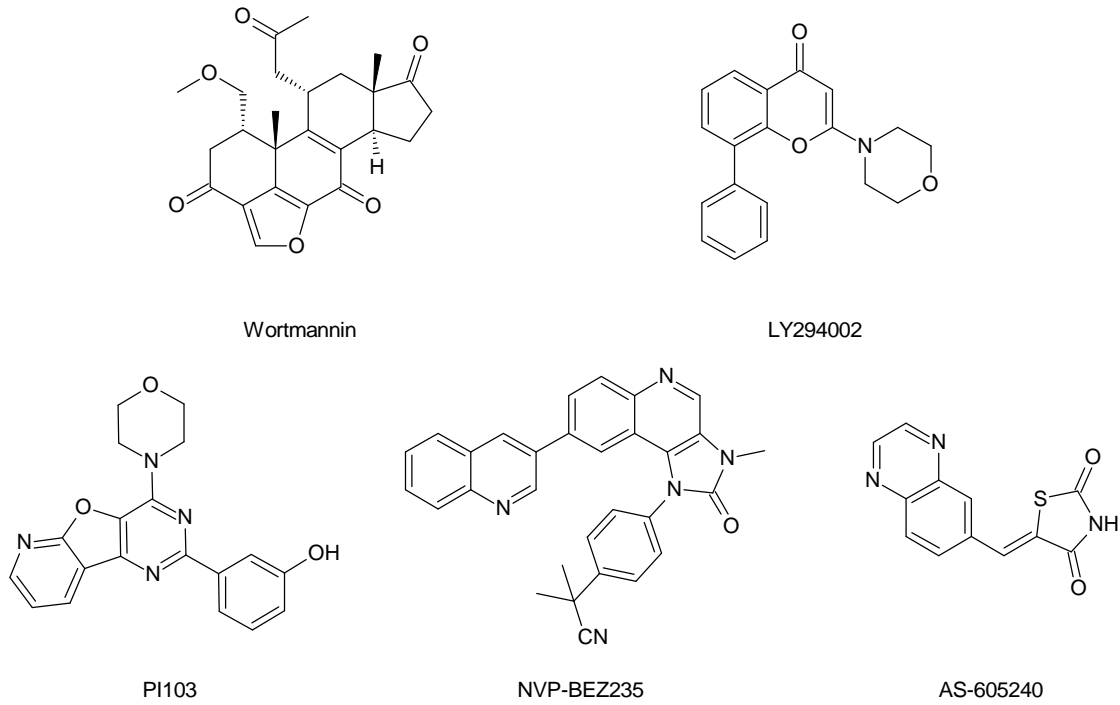


Figure 51 : Exemples d'inhibiteurs de PI3K

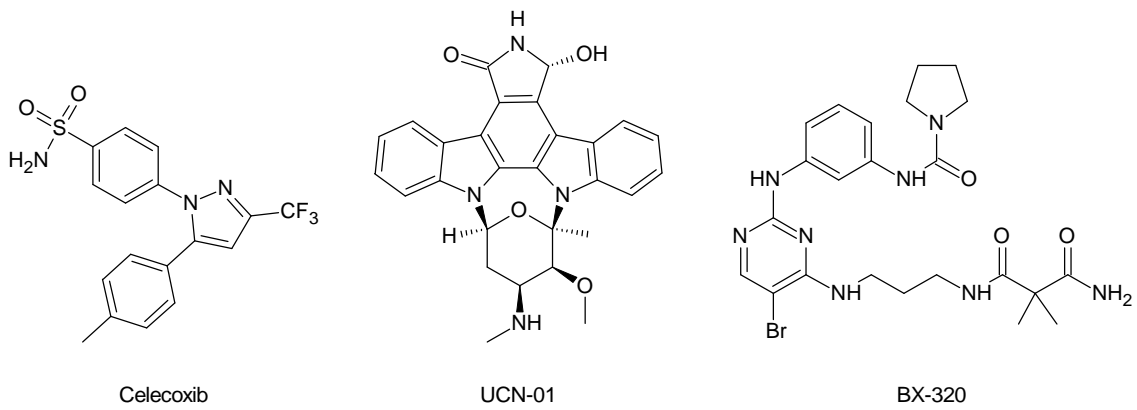


Figure 52 : Exemples d'inhibiteurs de PDK1

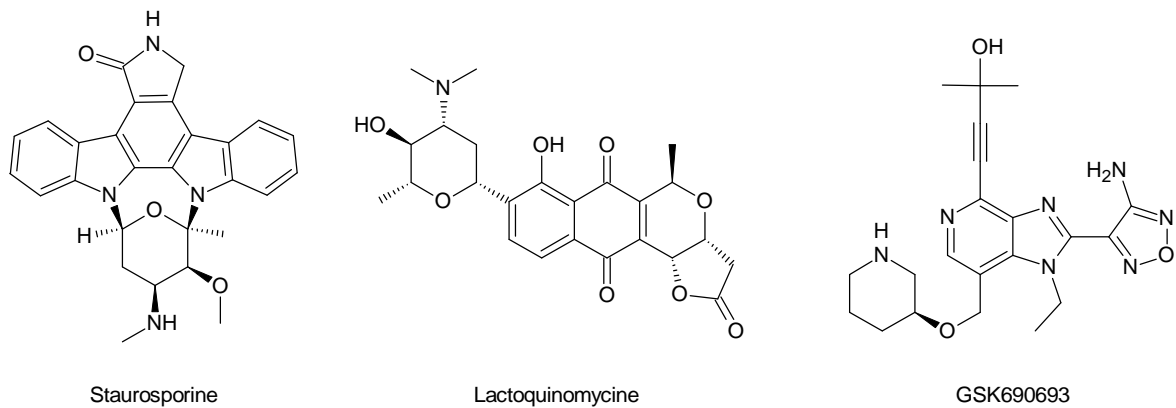


Figure 53 : Exemples d'inhibiteurs de Akt

II.3. Cycle cellulaire

La division cellulaire est le processus fondamental par lequel une cellule mère donne deux cellules filles identiques entre elles. Le cycle cellulaire est constitué deux grandes phases pour réaliser cette division (Figure 54) :

- L'interphase durant laquelle l'arsenal de réplication est fabriqué (chromosomes, centrosomes, kinases, phosphatases, cyclines, *etc.*). Elle est classiquement divisée en trois phases : G₁, S, G₂. Au cours de la phase G₁, les cellules passent par le point de restriction, une sorte de point de non-retour à partir duquel le cycle est irréversiblement engagé et l'entrée en division ne dépend plus de la présence des facteurs mitogènes. La phase G₁ est préparatrice à la phase S au cours de laquelle l'ADN est répliqué. La phase G₂ est une phase de préparation à la mitose.
- La mitose, abordée précédemment (paragraphe I.3.4.4, page 28), durant laquelle la division cellulaire proprement dite a lieu.

Entre ces deux grandes étapes, il existe un stade appelé G₀ ou quiescence qui prend place juste après la mitose et pendant lequel le cycle cellulaire se met en attente de signaux mitogènes provenant des voies complexes de transduction.

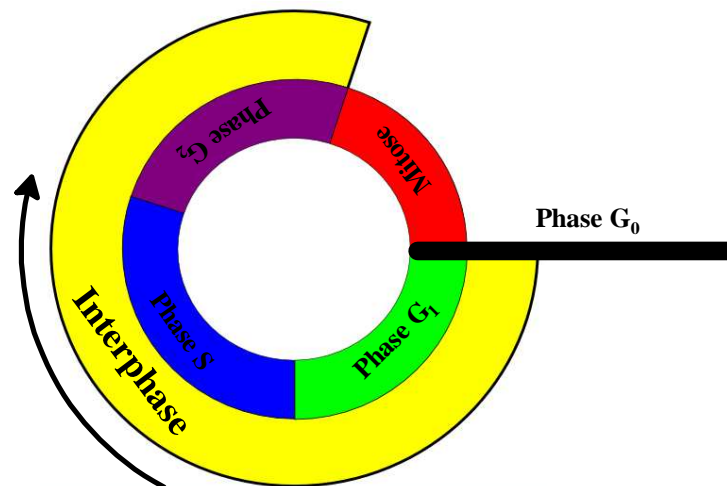


Figure 54 : Phases du cycle cellulaire

Afin de permettre une coordination parfaite entre la synthèse d'ADN, l'action des centrosomes et la dégradation de protéines par le protéasome, le cycle cellulaire est muni de points de contrôle. Cela a été découvert grâce à l'identification des kinases cycline-dépendantes (Cdk). Ces protéines kinases, qui jouent un rôle essentiel dans le déclenchement,

le contrôle et la succession harmonieuse des différentes phases du cycle, fonctionnent de la manière suivante (Figure 55).

Les Cdks sont pré-activées par des cyclines puis, le complexe formé est phosphorylé afin de permettre à la kinase d'exercer son rôle d'accepteur de l'ATP conduisant à la phosphorylation de protéines. Pour réguler cette action, la cellule dispose de deux méthodes : inhibition par une deuxième phosphorylation (Wee, Myt1) ou l'inhibition par un inhibiteur complexe Cdk/cycline (INK4, CIP/KIP). La réactivation s'opère à l'aide d'une phosphatase dans le premier cas et à l'aide de la dégradation protéasomique dans le deuxième cas.⁵⁷

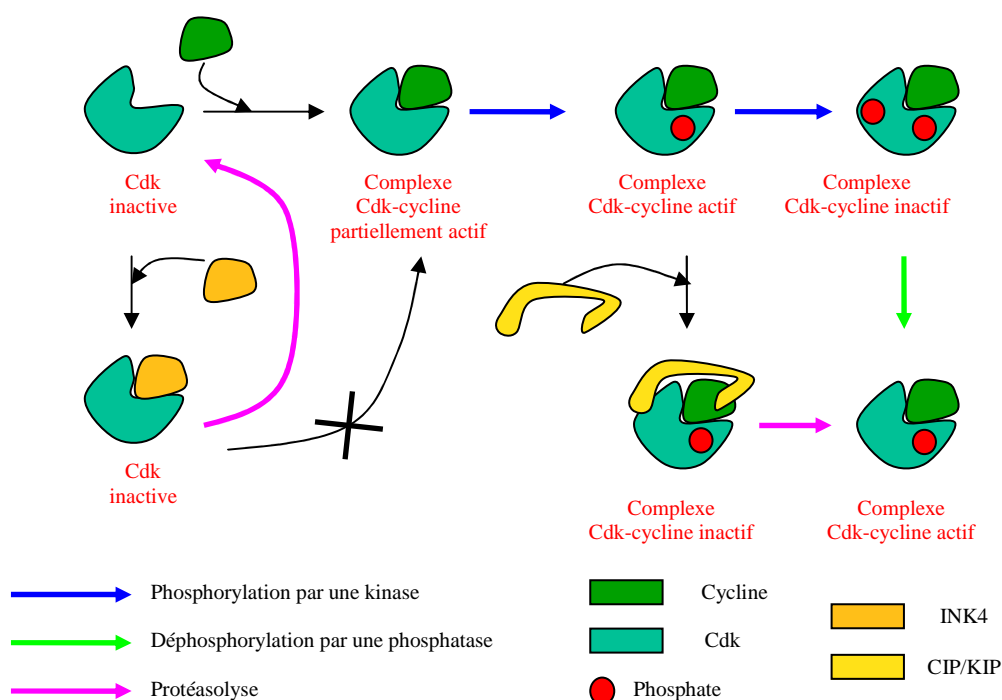


Figure 55 : Schéma d'activation des Cdks

Grâce à ces complexes enzymatiques la cellule va pouvoir contrôler son cycle de la manière suivante (Figure 56).⁵⁸

Tout d'abord, les complexes Cdk4/Cycline D et Cdk6/Cycline D entrent en jeu pour constituer le point d'entrée dans la phase G₁ du cycle cellulaire. Ensuite, le complexe Cdk2/Cycline E est chargé de gérer la transition G₁/S puis cette même Cdk2 va se lier à la cycline A pour contrôler la phase S. Par la suite, l'association de la kinase Cdk1 et de la

⁵⁷ J. Bloom *et al.*, *Semin. Cancer Biol.*, **2003**, 13, 41-47.

⁵⁸ L. Meijer, *Bull. Cancer*, **2006**, Hors série, 41-53.

cycline A permet d'effectuer la phase G₂. Cependant l'action exacte de ce complexe n'a pas encore clairement été définie. Enfin, la kinase Cdk1 s'associant à la cycline B crée un dernier point de contrôle pour l'entrée en mitose.

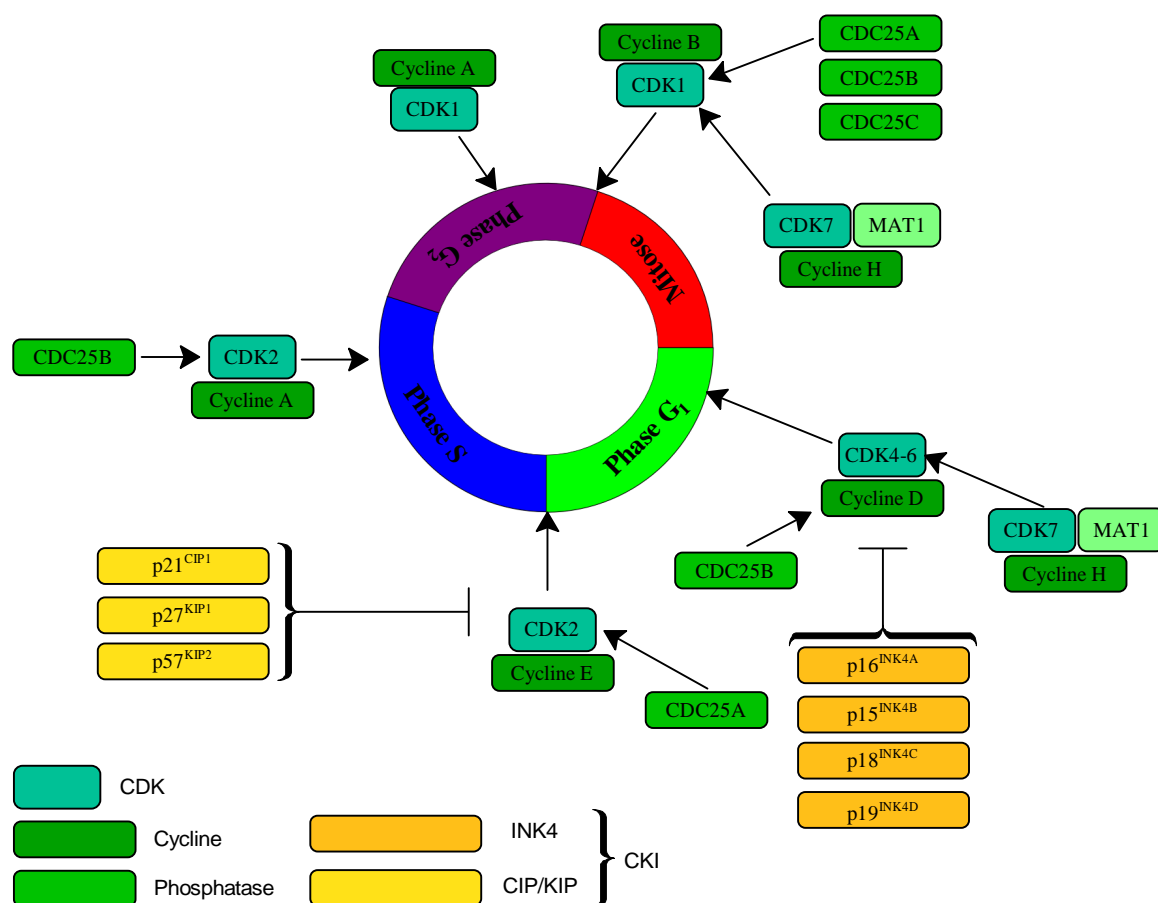


Figure 56 : Schéma simplifié des points de contrôle du cycle cellulaire

La plupart des cancers proviennent d'anomalies de la régulation de la division cellulaire. Nombreux sont les exemples, dans les tumeurs humaines, de surexpressions de cyclines, de mutations de CDK. C'est pourquoi la chimiothérapie antitumorale s'est dotée d'une nouvelle branche d'inhibiteurs s'attaquant aux complexes Cdk/Cycline. La compréhension des mécanismes d'implication de ces kinases cycline-dépendantes étant récente, les médicaments actuellement développés ne sont qu'en phase I ou II de développement clinique (Figure 57).⁵⁹

⁵⁹ S. Lapenna *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2009**, 8, 547-566.

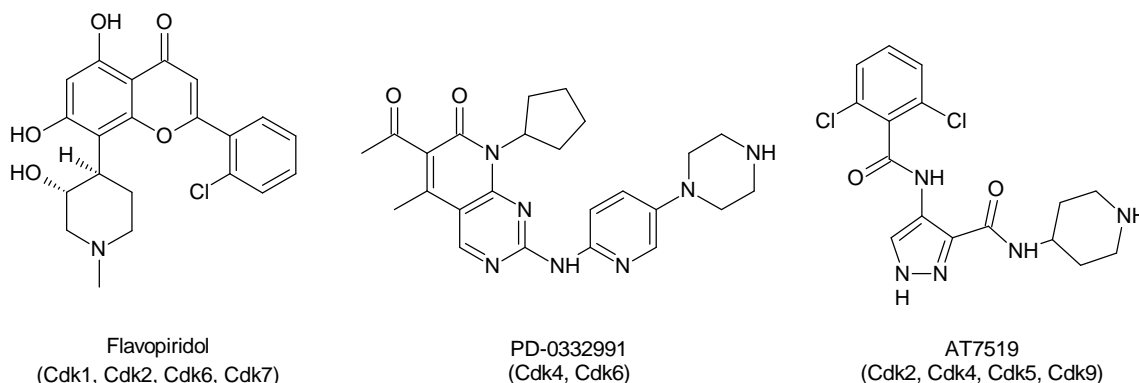


Figure 57 : Exemples d'inhibiteurs de kinases cycline-dépendantes

II.3.1. Les kinases Aurora

Les protéines kinases Aurora sont des STK impliquées dans différents processus au cours de la division cellulaire. Elles sont répertoriées en trois types : Aurora A, Aurora B et Aurora C. Leur fonctionnement très complexe a été commenté en détail par G. Vader *et al.*⁶⁰ Cependant, par soucis de simplification, nous nous en tiendrons à la description faites par X. Zhang (Figure 58)⁶¹ où, dans un premier temps, Aurora A est chargée de réguler la maturation et l'assemblage des fuseaux bipolaires. Ensuite, Aurora B vient apporter sa collaboration à la séparation des chromosomes et veille au bon déroulement de la cytokinèse. En ce qui concerne Aurora C, son rôle n'a pas encore été clairement défini, mais il semblerait qu'elle effectue un travail similaire à Aurora B.

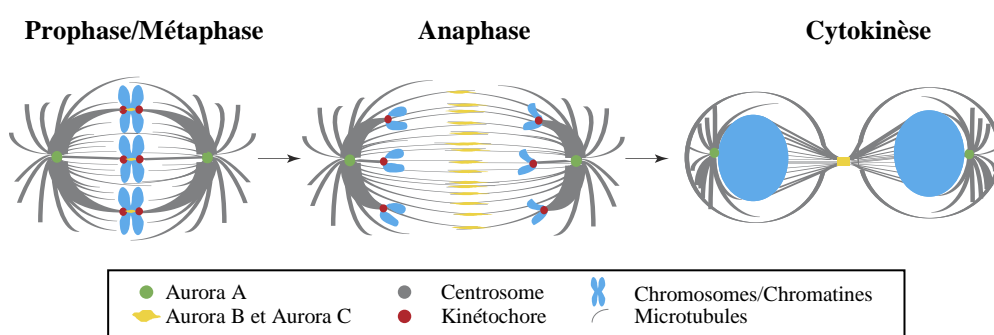


Figure 58 : Implication des kinases Aurora au cours de la mitose

⁶⁰ G. Vader *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, **2008**, 1786, 60-72.

⁶¹ X. Zhang, *Curr. Biol.*, **2008**, 18, R146-R148.

Pour ce qui est de leurs structures, ces protéines enzymatiques possèdent un domaine régulateur ainsi qu'un domaine catalytique (Figure 59).⁶² Ce dernier possède une homologie supérieure à 70% sur les trois types de kinases alors que le domaine régulateur est différent quelque soit la kinase Aurora. De plus, il est à noter qu'Aurora A et Aurora B possèdent un enchaînement d'acides aminés appelé A-Box capable d'être reconnu par l'APC/C. Ce complexe fait partie des E3 ligases catalysant la liaison d'un substrat à une chaîne d'ubiquitine.⁶³ Celle-ci, fixée au niveau de l'enchaînement D-Box, est ensuite repérée par le protéasome 26S qui dégrade la kinase.⁶⁴

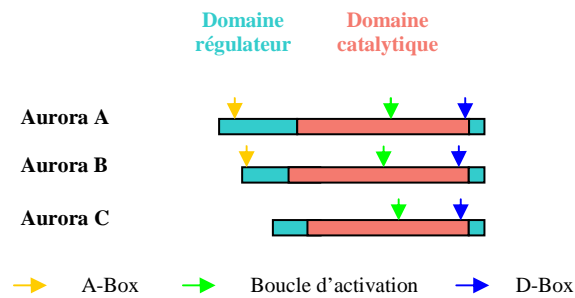


Figure 59 : Structure des kinases Aurora

En chimiothérapie antitumorale, les kinases Aurora A et Aurora B sont des cibles particulièrement intéressantes car, d'une part, elles sont surexprimées (AurA et AurB) et amplifiées (AurA) dans un grand nombre de cancers⁶⁵ et, d'autre part l'inhibition de ces protéines enzymatiques permet de créer des anomalies stoppant le cycle cellulaire. Si on inhibe Aurora A, les centrosomes sont géographiquement perdus et ne se dirigent pas vers chacun des pôles de la cellule (Figure 60). Si on inhibe Aurora B, l'alignement des chromosomes sur le plan équatorial n'aura pas lieu. La séparation sera donc faite de manière inégale (Figure 61).⁶¹

⁶² J. Fu *et al.*, *Mol. Cancer Res.*, **2007**, 5, 1-10.

⁶³ C. Acquaviva *et al.*, *J. Cell Sci.*, **2006**, 119, 2401-2404.

⁶⁴ J.-G. Delcros *et al.*, *Bull. Cancer*, **2006**, Hors série, 54-60.

⁶⁵ M. Giannis *et al.*, *Cancer Treat. Rev.*, **2008**, 34, 175-182.

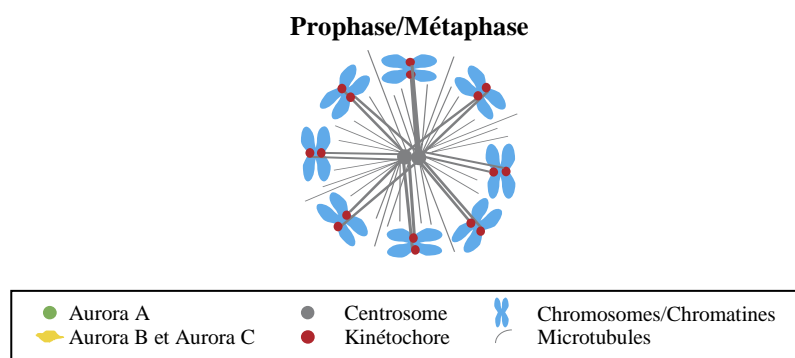


Figure 60 : Effet de l'inhibition d'Aurora A

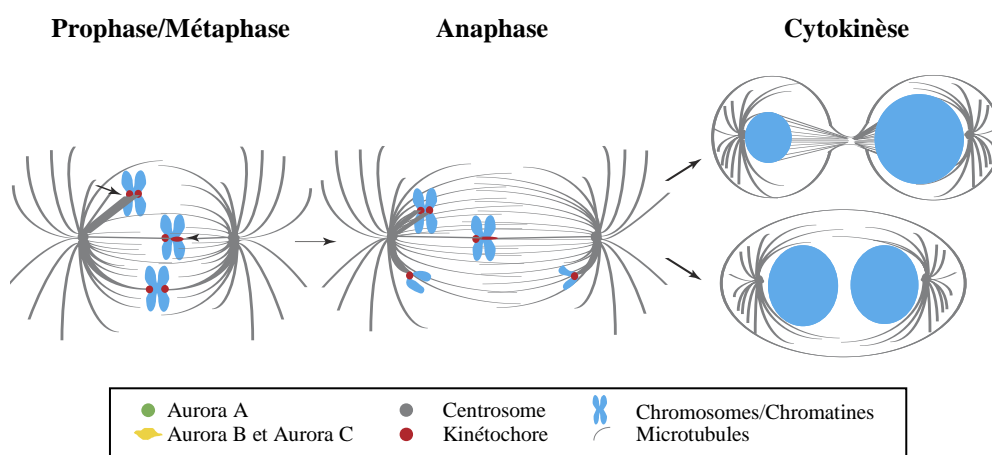


Figure 61 : Effet de l'inhibition d'Aurora B et C

En 2003, les laboratoires Astra Zeneca ont réalisé un screening de 250 000 composés sur kinase recombinante Aurora A pour identifier, au final, le premier inhibiteur sélectif d'Aurora A et Aurora B : ZM-447439 (Figure 62).⁶⁶ Actuellement ce composé est en phase I de développement clinique.

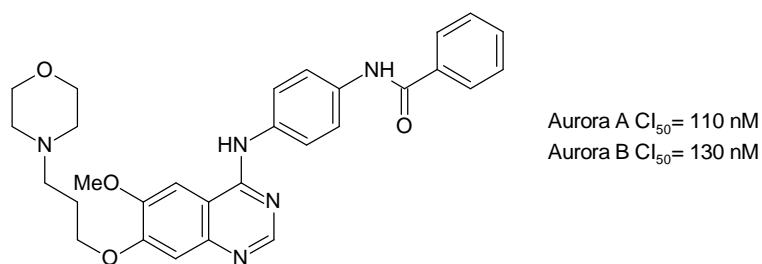


Figure 62 : ZM-447439

Par la suite, de nombreux laboratoires pharmaceutiques se sont lancés dans le développement de nouveaux inhibiteurs des kinases Aurora. (Tableau 1, Figure 63).

⁶⁶ C. Ditchfield *et al.*, *J. Cell Biol.*, **2003**, 161, 267-280.

Composés	Laboratoires	Aurora A CI ₅₀	Aurora B CI ₅₀	Aurora C CI ₅₀	Développement
ZM-447439 ⁶⁶	Astra Zeneca	110 nM	130 nM	-	Phase I
AS-1152 ⁶⁷	Astra Zeneca	1369 nM	0,36 nM	-	Phase II
VX-680 ⁶⁸	Merck/Vertex	0,6 nM	18 nM	4,6 nM	Phase II
Hesperadin ⁶⁹	Boehringer Ingelheim	-	200 µM	-	Préclinique
PHA-680632 ⁷⁰	Nerviano	27 nM	135 nM	120 nM	Phase II
JNJ-7706621 ⁷¹	Johnson & Johnson	11 nM	15 nM	-	Phase I
MLN-8054 ⁶⁹	Millenium	4 nM	172 nM	-	Phase I
SNS-314 ⁷²	Sunesis	9 nM	31 nM	-	Phase I
PF-03814735 ⁵⁹	Pfzier	-	-	-	Phase I
GSK-1070916 ⁷³	Glaxo-Smith-Kline	1100 nM	3,5 nM	6,5 nM	Phase I
AS-703569 ⁷⁴	Merck	-	14 nM	-	Phase I

Tableau 1 : Inhibiteurs des kinases Aurora

⁶⁷ R. W. Wilkinson *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **2007**, 13, 3682-3688.

⁶⁸ E. A. Harrington *et al.*, *Nat. Med.*, **2004**, 10, 262-267.

⁶⁹ J. J. E. M. Kitzen *et al.*, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **2009**, In Press, Corrected Proof.

⁷⁰ C. Soncini *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **2006**, 12, 4080-4089.

⁷¹ S. Emanuel *et al.*, *Cancer Res.*, **2005**, 65, 9038-9046.

⁷² J. D. Oslob *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 4880-4884.

⁷³ K. Anderson *et al.*, *Biochem. J.*, **2009**, 420, 259-265.

⁷⁴ J. McLaughlin *et al.*, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **2009**, In Press, Corrected Proof.

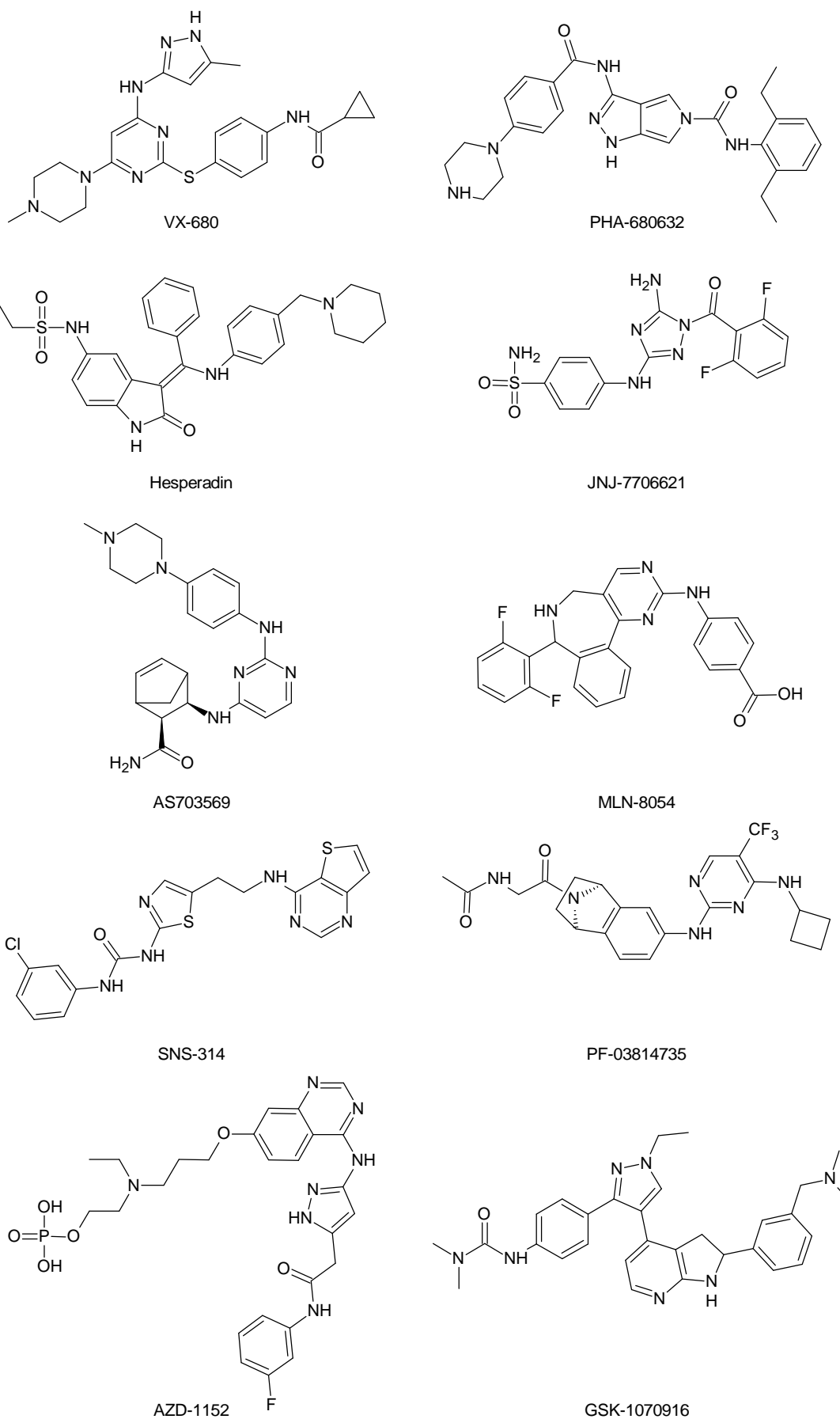


Figure 63 : Structure des inhibiteurs d'Aurora

On peut constater que, conformément à ce que nous avons évoqué précédemment (paragraphe II.1, page 32), ces inhibiteurs possèdent un hétérocycle azoté capable de réaliser des liaisons avec le site de fixation de l'ATP au niveau de la kinase ainsi que des groupements susceptibles d'occuper la région hydrophobe, la région accessible au solvant et/ou le site allostérique autour du site de fixation.

III Travaux antérieurs et objectifs de recherche

Depuis quelques années, en collaboration avec Æterna Zentaris, notre laboratoire tente de synthétiser des inhibiteurs de structure bicyclique hétéroaromatique qui cibleraient des protéines kinases intervenant dans le développement des cancers.

Initialement, les laboratoires Æterna Zentaris ont développé une série de pyrido[2,3-*b*]pyrazine (Figure 64) qui ont des CI_{50} allant jusqu'à 0,4 μ M sur la cascade Raf/Mek/Erk.

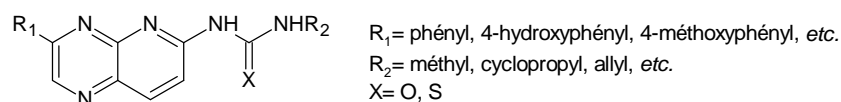
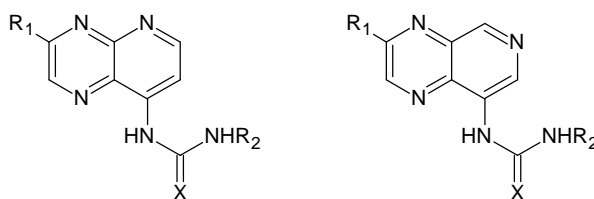


Figure 64

En complément de ce résultats prometteurs, nous avons initié la synthèse de pyrido[2,3-*b*]pyrazines avec l'urée ou la thiourée en position 8 ainsi qu'une série de pyrido[3,4-*b*]pyrazines (Figure 65).⁷⁵ Ces composés ont ensuite été évalués sur la cascade Raf/Mek/Erk avec des CI_{50} comprises entre 1,4 et 100 μ M.



R₁= phényl, 4-hydroxyphényl, 4-méthoxyphényl, *etc.*
R₂= méthyl, cyclopropyl, allyl, *etc.*
X= O, S

Figure 65

⁷⁵ M. Antoine, *Thèse de doctorat*, Université de Nantes, 2005.

Dans le but d'obtenir des structures originales dérivées des composés précédemment synthétisés et d'améliorer l'activité pharmacologique, nous avons décidé de supprimer l'azote en position 4 de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine pour réaliser des 1,5-naphtyridine urées ou thiourées (Figure 66) peu décrites dans la littérature.

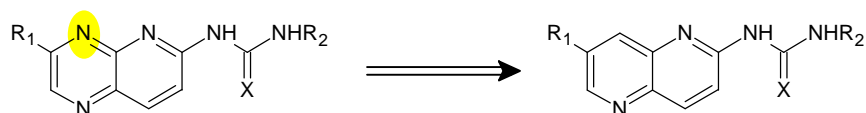


Figure 66

L'objectif des travaux de thèse est donc d'élaborer une voie d'accès efficace à des 1,5-naphtyridin-2-yl urées ou thiourées fonctionnalisées en position 7.

IV Partie théorique

IV.1. Aperçu bibliographique

Naphtyridine est le terme qui désigne un système bicyclique aromatique résultant de la fusion de deux pyridines au niveau d'une liaison carbone-carbone. Il existe six isomères (Figure 67) dont la structure varie en fonction de la position relative des azotes sur l'hétérocycle. Les sites privilégiés de fonctionnalisation du noyau naphtyridinique dépendront donc du type de régioisomère travaillé. Le but de notre travail de pharmacochimie consistera à synthétiser et à fonctionnaliser des dérivés 1,5-naphtyridiniques. Nous rappellerons brièvement, dans un premier temps, les cibles et les applications thérapeutiques des composés 1,5-naphtyridines déjà décrits dans la littérature.

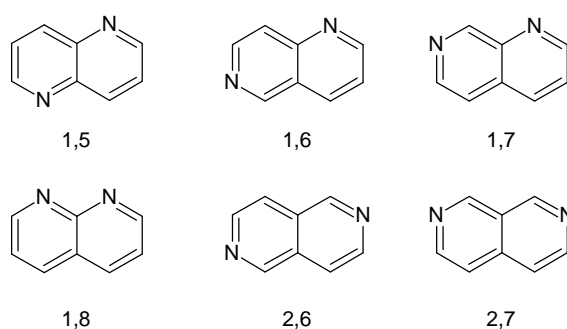


Figure 67

IV.1.1. Applications en Chimie Thérapeutique des 1,5-naphtyridines

IV.1.1.1. Agents anti-inflammatoires

Les chimiokines constituent une super famille de protéines impliquées dans le recrutement et l'activation des leucocytes. Elle est divisée en quatre sous-familles : CC, CXC, C, CX3C.⁷⁶ L'action des chimiokines est gouvernée par l'activation d'un complexe transmembranaire récepteurs/protéines G. Le récepteur CCR8 est un récepteur CC qui peut être activé par quatre chimiokines différentes considérées comme ligands naturels : I-309 (aussi appelé CCL1), TARC, MIP-1b, et MIP-I. Ces récepteurs CCR8 sont préférentiellement

⁷⁶ M. Baggiolini *et al.*, *Annu. Rev. Immunol.*, **1997**, 15, 675-705.

exprimés sur les lymphocytes Th2⁷⁷ qui sont responsables de la production de certaines interleukines. L'inhibition de ce récepteur pourrait donc être une stratégie pour combattre les dysfonctionnements liés au système immunitaire, notamment dans les pathologies inflammatoires ou l'asthme.

J. Jin et son équipe⁷⁸ ont synthétisé différentes oxazolidines dans le but de réaliser une étude de relation structure-activité des antagonistes du récepteur CCR8. Ils ont ensuite évalué leurs molécules avec un appareil de mesures fluorimétriques (FLIPR[®]) utilisé pour mesurer les changements de concentration intracellulaire en ions calcium (Ca²⁺).⁷⁹ Les résultats de ces tests ont révélé deux composés particulièrement actifs dans l'inhibition de CCR8. Le premier est un dérivé quinoléinique (SB-649701) avec une CI₅₀ de 25 nM et le deuxième est son analogue présentant le motif 1,5-naphtyridine avec une CI₅₀ de 32 nM (Figure 68).

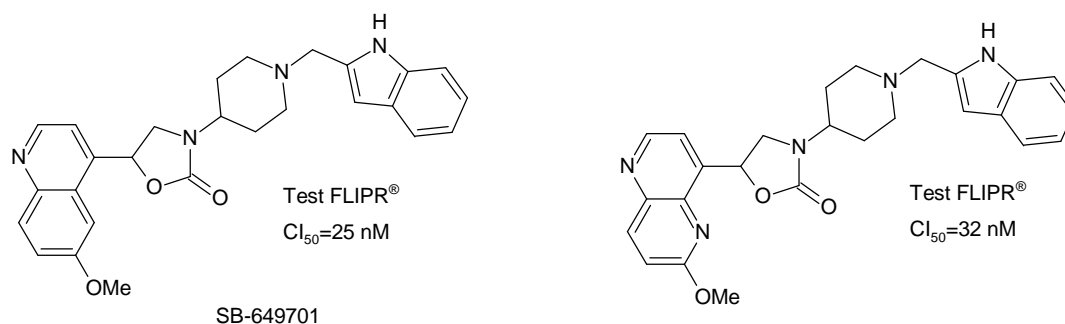


Figure 68

IV.1.1.2. Antagonistes non-compétitifs de m-GluR5

Le glutamate (ou forme anionique de l'acide glutamique) est un acide aminé qui, hormis son utilité dans la synthèse de protéines, est le neurotransmetteur le plus répandu du système nerveux central.⁸⁰ Il peut activer deux types de récepteurs : d'une part les récepteurs ionotropes qui servent à l'ouverture de canaux ioniques (récepteurs NMDA, AMPA et Kainate) et d'autre part les récepteurs métabotropes qui, couplés à une protéine G, ouvrent des canaux ioniques ou envoient des messages intracellulaires. Le récepteur m-GluR5 est un

⁷⁷ A. Zingoni *et al.*, *J. Immunol.*, **1998**, 161, 547-551.

⁷⁸ J. Jin *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 1722-1725.

⁷⁹ I. C. B. Marshall *et al.*, *Measuring Ca²⁺ changes in multiwell format using the fluorometric imaging plate reader*, Ed. Springer, **2005**.

⁸⁰ C. J. Swanson *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2005**, 4, 131-144.

récepteur métabotrope. Son inhibition pourrait avoir un impact sur le développement de nombreux troubles du système nerveux central et périphérique comme l'anxiété, la douleur ou la maladie de Parkinson.⁸¹

Récemment, P. Galatsis et son équipe ont découvert de nouvelles séries d'aryle 1,5-, 1,6-, 1,8-naphtyridines.⁸² Parmi toutes les molécules réalisées (Figure 69), on pourra remarquer la 3-(3-cyano-5-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridine (série III) qui possède une activité submicromolaire au test fluorimétrique FLIPR®.

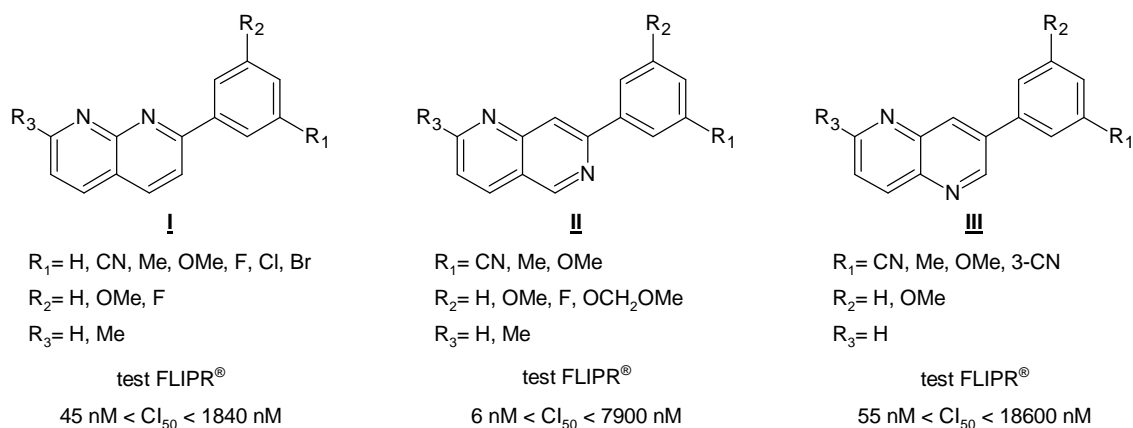


Figure 69

IV.1.1.3. Agents antipaludéens

Le paludisme aussi appelé malaria est une des grandes maladies de l'espèce humaine. Elle touche entre 190 et 380 millions de personnes et en tue près de 900 000 par an.⁸³ Cette maladie est due à la dissémination d'un parasite de la famille des protozoaires appelé *Plasmodium* qui existe sous quatre espèces différentes : *Plasmodium falciparum* (la plus fréquente), *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*. Pour vaincre ce fléau, des thérapies ciblant l'ADN du parasite ont été mises en place. Initialement, la quinine (Figure 70) fut développée et proposait une réponse appropriée au problème. Cependant, le parasite s'est adapté et a montré des résistances à ce composé. Des analogues, comme la chloroquine (Figure 70), ont donc été introduits pour combattre le parasite.

⁸¹ M. L. Mohler *et al.*, *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2007**, 17, 37-58.

⁸² P. Galatsis *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 6525-6528.

⁸³ M. Aregawi *et al.*, *The world malaria report*, **2008**.

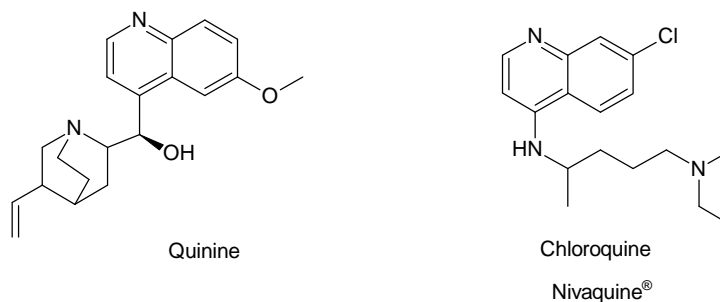


Figure 70

La primaquine **I** (Figure 71) est une molécule utilisée depuis 40 ans contre *Plasmodium vivax*. Son métabolite, qui possède un groupement hydroxyle en position 5 de la quinoléine, a été identifié comme étant responsable d'effets secondaires hématologiques tels qu'une anémie hémolytique ou une méthémoglobinémie.^{84,85} Récemment, des analogues de **I** ont été conçus afin d'éviter cette métabolisation en synthétisant une série de composés **II** (Figure 71) avec la 1,5-naphtyridine comme noyau central.⁸⁶ Ensuite, ces molécules ont été testées sur une souche de *Plasmodium falciparum* résistante à la chloroquine. Les CI_{50} obtenues sont comprises entre 21 et 110 nM. Ces dérivés détiennent donc une activité antipaludéenne très intéressante.

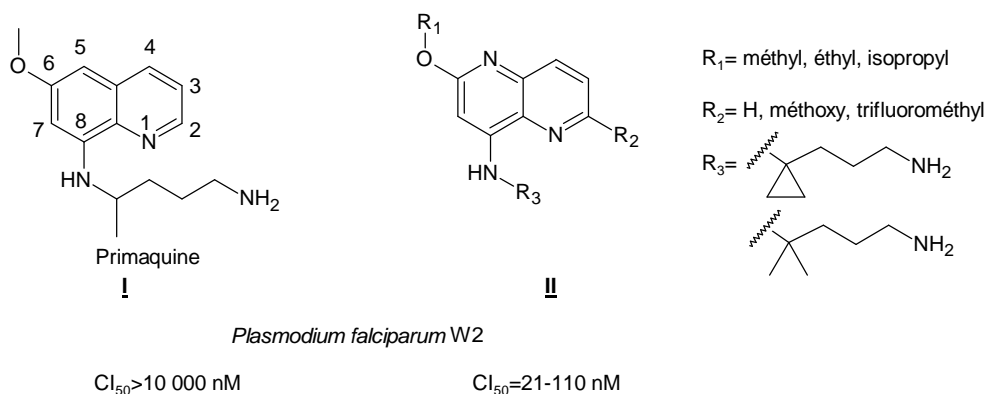


Figure 71

IV.1.1.4. Inhibiteurs du virus de l'immunodéficience humaine

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est le plus connu et le plus virulent des virus s'attaquant au système immunitaire. Il fait partie de la famille des rétrovirus et

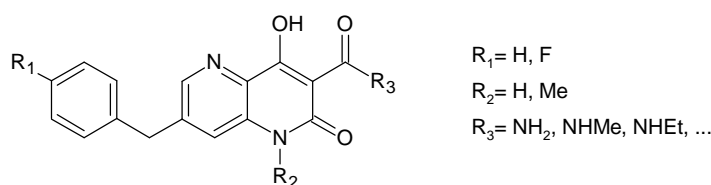
⁸⁴ R. J. Dern *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.*, **1955**, 45, 30-39.

⁸⁵ C. M. Link *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1985**, 81, 192-202.

⁸⁶ S. Zhu *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 6101-6106.

s'attaque aux lymphocytes T présentant le récepteur CD4. A ce jour, quatre stratégies thérapeutiques ont été développées pour enrayer l'action de ce rétrovirus : l'inhibition de la protéase,⁸⁷ l'inhibition de la transcriptase inverse,⁸⁸ l'inhibition de l'intégrase⁸⁹ et l'inhibition de la fusion.⁹⁰

Récemment, des inhibiteurs potentiels de la protéine enzymatique intégrase du VIH ont été synthétisés.⁹¹ Cette enzyme est le catalyseur de l'intégration de l'ADN viral. Se basant sur un motif structural 1,5-naphtyridin-2-one (Figure 72), une dizaine de molécules ont été obtenues avec des activités comprises entre 4 et 427 nM.



Intégrase du VIH
 $CI_{50} = 4\text{-}427 \text{ nM}$

Figure 72

IV.1.1.5. Agents antibiotiques

Les topoisomérases sont des enzymes qui contrôlent la structure topologique de l'ADN. Il existe les topoisomérases de type I appelées ADN topoisomérases et celles de type II appelées ADN gyrases. Ces dernières sont des entités dimériques, à fonction ATPasique, qui catalysent la coupure et l'échange des structures double-brin au cours de la réplication et de la transcription.⁹² Elles sont d'autant plus intéressantes qu'elles constituent une cible réelle pour les antibiotiques car ces protéines sont spécifiques des bactéries.

Voulant réaliser la synthèse de nouveaux composés ainsi qu'une étude de relation structure-activité, L. Gomez et son équipe⁹³ ont synthétisé une série de molécules potentiellement inhibitrices des topoisomérases de type II. Après une étude pharmacologique,

⁸⁷ N. von Hentig, *Drugs Today*, **2008**, 44, 103-132.

⁸⁸ Z. K. Sweeney *et al.*, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, **2008**, 11, 458-470.

⁸⁹ P. Pace *et al.*, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, **2008**, 11, 471-479.

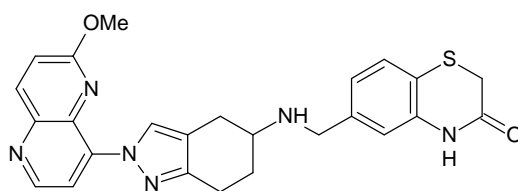
⁹⁰ R. D. MacArthur *et al.*, *Clin. Infect. Dis.*, **2008**, 47, 236-241.

⁹¹ E. E. Boros *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 2754-2761.

⁹² Y. Landry *et al.*, *Dictionnaire pharmaceutique*, Ed. Tec & Doc and EMInter, **2006**.

⁹³ L. Gomez *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 2723-2727.

le meilleur inhibiteur potentiel s'est révélé être un dérivé du cycle 1,5-naphtyridinique (Figure 73).



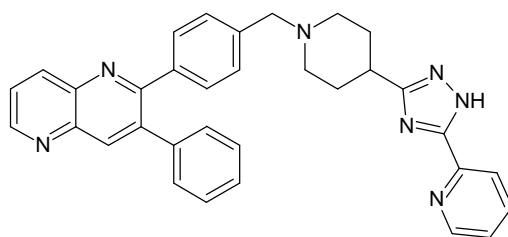
ADN gyrase
 $CI_{50} = 520 \text{ nM}$

Figure 73

IV.1.1.6. Antitumoraux

IV.1.1.6.1. Inhibition de la kinase Akt (ou PKB)

Comme nous l'avons vu précédemment, les voies de messagerie cellulaire sont des cibles de choix pour les nouvelles chimiothérapies. La kinase Akt fait partie de la famille des sérine/thréonine kinases et joue un rôle central dans la régulation du phénomène d'apoptose. Récemment, une équipe américaine, travaillant sur la mise au point d'inhibiteurs des deux formes d'Akt (Akt1, Akt2), a développé une série de molécules basées sur le noyau naphtyridine.⁹⁴ Des quatre régioisomères synthétisés 1,5-, 1,6-, 1,7- et 1,8-naphtyridine, c'est le premier qui a obtenu les meilleurs résultats pharmacologiques avec une CI_{50} sur Akt1 de 5,5 nM et sur Akt2 de 70 nM (Figure 74).



Akt1 $CI_{50} = 5,6 \text{ nM}$

Akt2 $CI_{50} = 70 \text{ nM}$

Figure 74

⁹⁴ M. T. Bilodeau *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 3178-3182.

IV.1.1.6.2. Inhibition du TGF

Comme nous l'avons vu précédemment, le facteur de croissance TGF est surexprimé dans plusieurs types de cancers comme celui du sein, du pancréas ou autres leucémies lymphatiques chroniques.⁹⁵ Récemment, F. Gellibert et son équipe ont découvert une nouvelle série de dérivés 1,5-naphtyridiniques potentiellement antagonistes du récepteur des TGF.⁹⁶ Leurs études pharmacologiques ont révélé des CI_{50} comprises entre 16-126 nM (Figure 75).

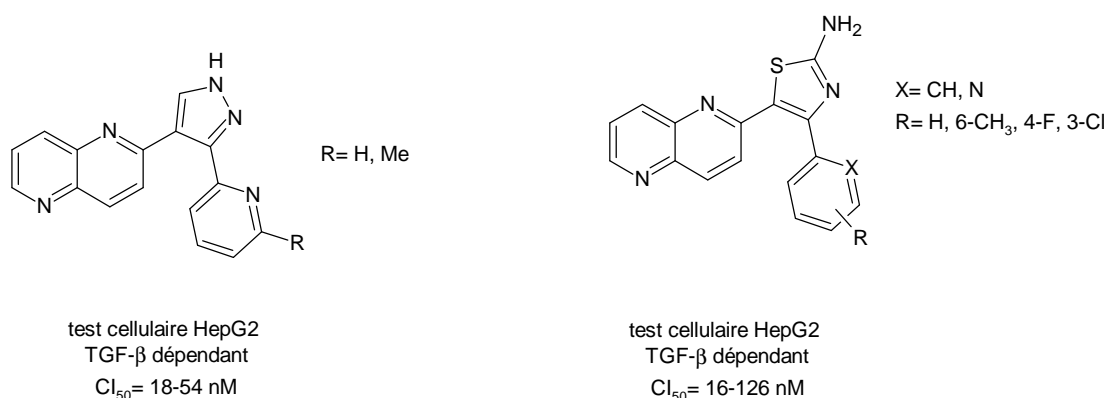


Figure 75

IV.1.1.7. Conclusion

Comme nous avons pu le voir, les 1,5-naphtyridines font l'objet de nombreuses applications thérapeutiques : antitumoraux, antipaludéens, anti-inflammatoires, antibiotiques, traitements du VIH ou des maladies du système nerveux. Cependant, ceci n'est qu'un aperçu des utilisations qui peuvent être faites de cet hétérocycle. En effet, il est impliqué dans bien d'autres domaines⁹⁷ avec de nombreux dépôts de brevets et publications. L'intérêt thérapeutique des 1,5-naphtyridines est donc évident et nous nous proposons de concevoir des structures originales conservant ce motif de base.

⁹⁵ G. C. Blobe *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, **2000**, 342, 1350-1358.

⁹⁶ F. Gellibert *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 4494-4506.

⁹⁷ D. J. Brown, *The naphthyridines*, Ed. John Wiley & Sons, **2008**.

IV.1.2. Synthèse et réactivité des dérivés 1,5-naphtyridiniques

IV.1.2.1. Synthèse des dérivés 1,5-naphtyridiniques

Pour réaliser la synthèse de ce bicyclic, deux approches peuvent être envisagées. La première méthode est basée sur une cyclisation intramoléculaire au niveau des liaisons a, b ou c (Figure 76). La deuxième méthode consiste à réaliser une cyclisation intermoléculaire en ajoutant un synthon qui apportera un, deux ou trois atomes de carbone à un dérivé de la 3-aminopyridine afin de réaliser cette structure naphtyridinique (Figure 76).

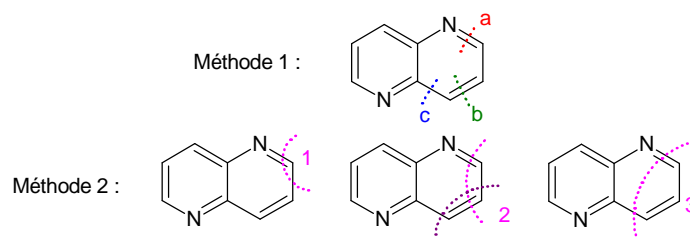
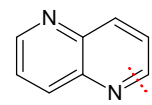


Figure 76

IV.1.2.1.1. Synthèse de dérivés 1,5-naphtyridiniques par cyclisation intramoléculaire

IV.1.2.1.1.1. Cyclisation au niveau de la liaison a



Pour réaliser cette cyclisation, trois méthodes peuvent être envisagées. La première consiste en une aminolyse intramoléculaire du 3-(3-aminopyridin-2-yl)prop-2-énoate d'éthyle en présence d'éthanolate de sodium dans l'éthanol pour obtenir la 1,5-naphtyridin-2(1H)-one (Schéma 1).⁹⁸

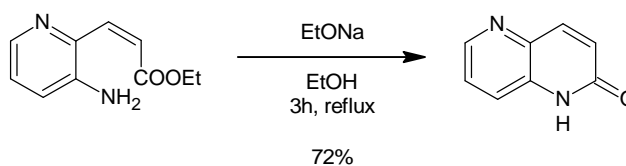
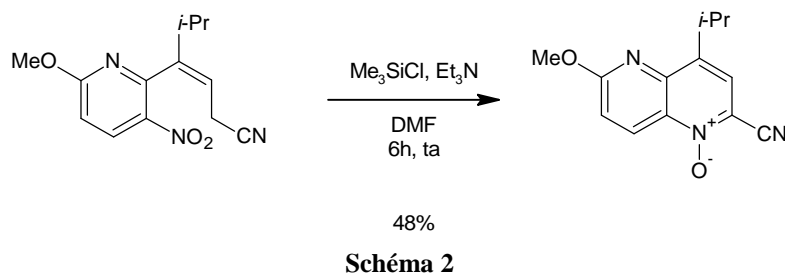


Schéma 1

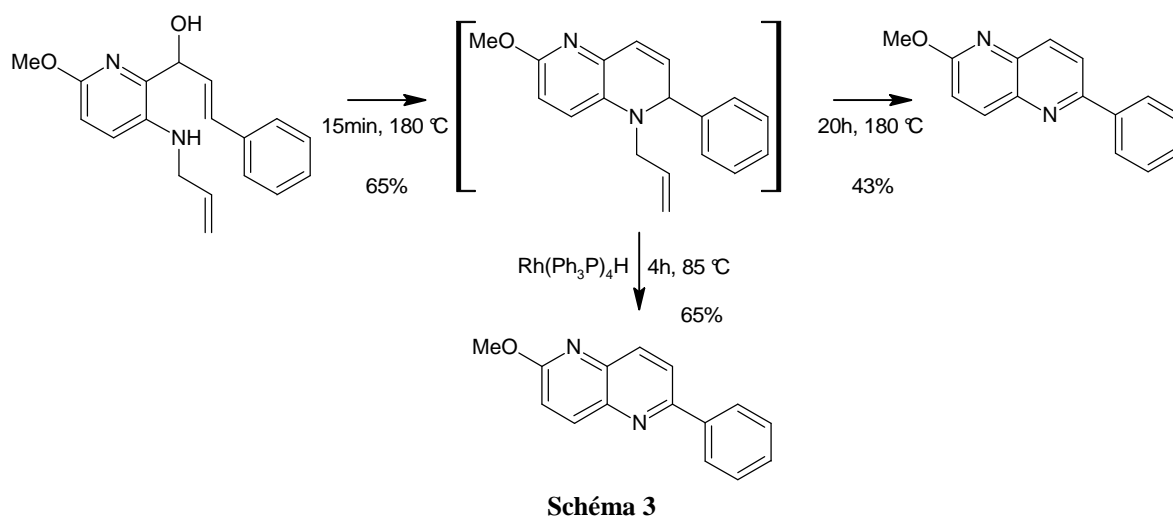
La deuxième méthode met en jeu l'addition d'un nucléophile carboné sur un groupement nitro à partir d'un dérivé du 4-(3-nitropyridin-2-yl)but-3-ènenitrile en présence de

⁹⁸ T. Sakamoto *et al.*, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **1985**, 33, 4764-4768.

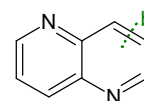
chlorure de triméthylsilyle, de triéthylamine dans le diméthylformamide, conduisant au 1-oxyde de 1,5-naphtyridine-2-carbonitrile correspondant (Schéma 2).⁹⁹



Enfin, la troisième méthode part de la 1-[6-méthoxy-3-(prop-2-én-1-ylamino)pyridin-2-yl]-3-phénylprop-2-én-1-ol. Sous l'action de la chaleur, une cyclisation s'opère par addition de l'amine sur la double liaison en α,β du groupement phényle suivie d'une déshydratation. L'intermédiaire obtenu conduit ensuite, par déprotection de l'azote et aromatisation, à la 2-méthoxy-6-phényl-1,5-naphtyridine (Schéma 3).¹⁰⁰



IV.1.2.1.1.2. Cyclisation au niveau de la liaison b



La méthode la plus développée à ce jour est la condensation de Dieckmann intramoléculaire du 3-[2-(éthoxycarbonyl)acétamido]pyridine-2-carboxylate d'éthyle permettant l'accès à la 4-hydroxy-1,5-naphtyridin-2(1H)-one. Cette réaction se fait en présence d'éthanolate de sodium dans l'éthanol au reflux et conduit à la 3-éthoxycarbonyl-4-

⁹⁹ Z. Wróbel *et al.*, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 5315-5326.

¹⁰⁰ P. Zakrzewski *et al.*, *Synthesis*, **1999**, 11, 1893-1902.

hydroxy-1,5-naphtyridin-2(1*H*)-one intermédiaire. Celle-ci est ensuite décarboxylée, après saponification de l'ester en milieu basique, pour donner le produit attendu (Schéma 4).¹⁰¹

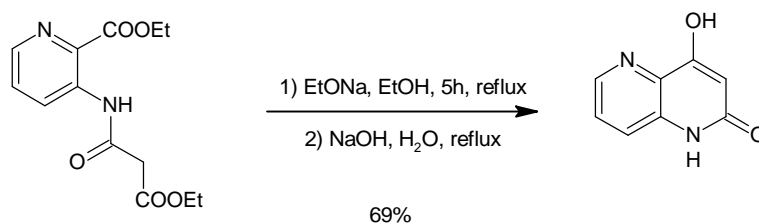


Schéma 4

IV.1.2.1.1.3. Cyclisation au niveau de la liaison c



Cette cyclisation dérive d'une réaction bien connue en série quinolone : la cyclisation de Gould-Jacobs.¹⁰² Le précurseur énamine est obtenu en condensant une aniline sur l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle (DEEM). Ensuite, la cyclisation est réalisée, par acylation intramoléculaire, en chauffant au reflux dans du biphenyle (Schéma 5).^{103,104}

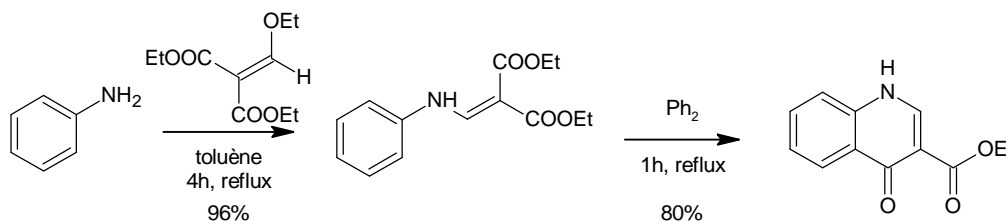


Schéma 5

Cette même réaction a ensuite été largement développée pour accéder à des 1,5-naphtyridin-4(1*H*)-ones convenablement substituées. Par exemple,¹⁰⁵ après réaction d'addition-élimination entre la 3-amino-4-méthoxypyridine et le DEEM, l'énamine intermédiaire est cyclisée dans les conditions de Gould-Jacobs selon le mécanisme suivant (Schéma 6). La première étape est une substitution électrophile aromatique intramoléculaire sur la position 2 du cycle pyridinique activée par l'effet mésomère donneur de l'amine en position 3. Ensuite, le composé se ré-aromatise avec la protonation de l'éthanolate précédemment libéré dans le milieu et on obtient le 8-méthoxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,5-naphtyridine-3-carboxylate d'éthyle.

¹⁰¹ V. Oakes *et al.*, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 204-208.

¹⁰² R. G. Gould *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 2890-2895.

¹⁰³ Y. F. Suen *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 537-540.

¹⁰⁴ B. Banerji *et al.*, *Chem. Commun.*, **2005**, 5438-5440.

¹⁰⁵ S. B. Brown *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1331-1337.

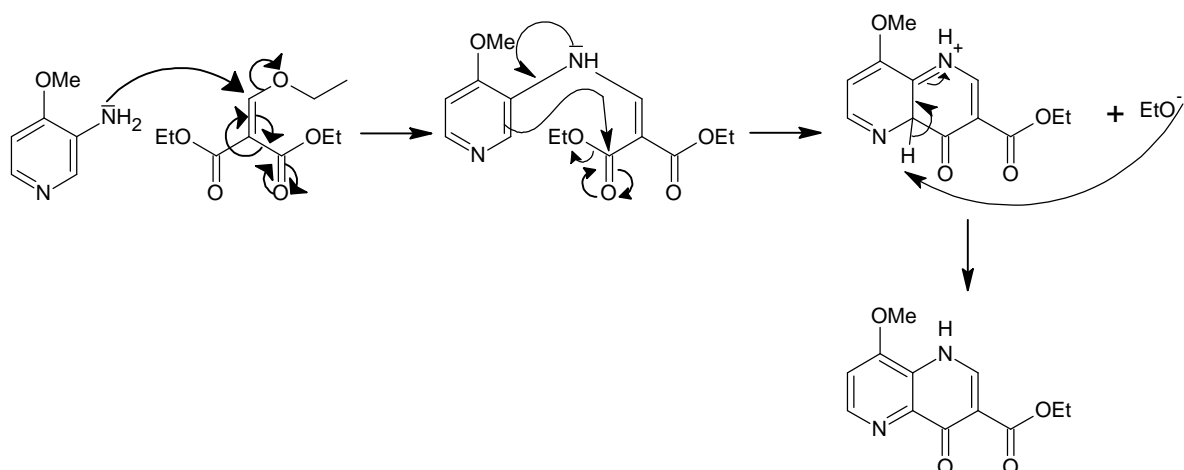


Schéma 6

De plus, il est important de noter que ce type produit est soumis à un équilibre tautomérique entre les formes 1,5-naphtyridin-4-ol et 1,5-naphtyridine-4(1*H*)-one (Schéma 7).¹⁰⁶ Dans les solvants polaires, c'est la forme cétone qui est majoritaire alors que dans les solvants apolaires c'est la forme énol.

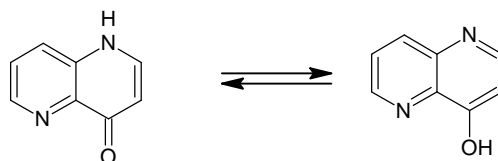
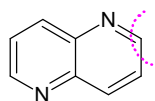


Schéma 7

IV.1.2.1.2. Synthèse de dérivés 1,5-naphtyridiniques par cyclisation intermoléculaire

IV.1.2.1.2.1. Avec un synthon apportant un atome de carbone



Ce type de synthèse fut récemment réalisé, en série benzo[*b*][1,5]naphtyridine, par condensation du cyanométhylure de lithium, généré *in situ*, sur un dérivé du quinoléine-2-carboxylate d'éthyle.¹⁰⁷ Avec cette méthode, on obtient un dérivé de la 3-cyano-1,5-naphtyridin-4(1*H*)-one (Schéma 8).

¹⁰⁶ D. N. Bailey *et al.*, *Anal. Chem.*, **1967**, 39, 877-880.

¹⁰⁷ Y. D. Wang *et al.*, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2937-2942.

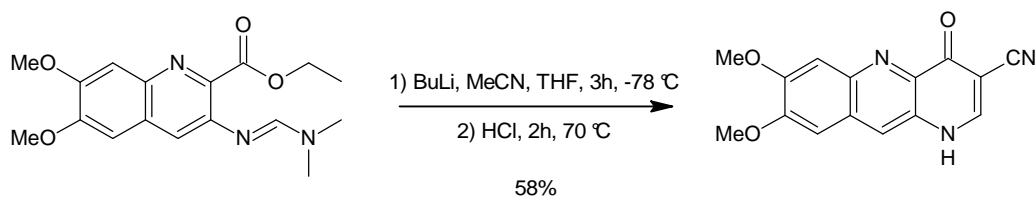
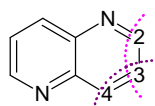


Schéma 8

IV.1.2.1.2.2. Avec un synthon apportant deux atomes de carbone



Plus courante que la méthode précédente, celle-ci peut se passer de deux manières différentes. Soit le synthon apporte les carbones 2 et 3 du bicycle, soit il apporte les carbones 3 et 4. Dans le premier cas, cela permet d'avoir un accès direct aux 4-amino- ou 4-hydroxy-1,5-naphtyridin-2(1*H*)-ones (Schéma 9, Tableau 2).^{108,109} Dans le deuxième cas, cela conduit plutôt aux aryl-1,5-naphtyridines (Schéma 10).¹¹⁰

La synthèse des 1,5-naphtyridin-2(1*H*)-ones débute avec la formation d'un amide grâce à la mise en présence de la 3-aminopyridine dans le malonate de diéthyle. Ensuite, l'ajout de l'éthanolate de sodium dans l'éthanol va permettre la cyclisation intramoléculaire. Enfin, l'addition d'une solution basique aqueuse va permettre la saponification ainsi que la décarboxylation du composé par chauffage.

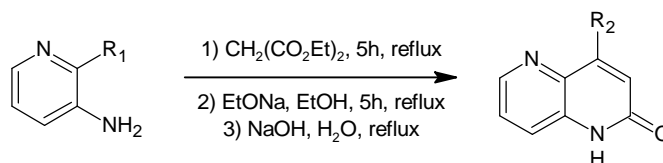


Schéma 9

R ₁	R ₂	Rdt
CO ₂ Et	OH	96%
CN	NH ₂	36%

Tableau 2

Une deuxième manière de synthétiser le noyau 1,5-naphtyridine en apportant deux atomes de carbone est de partir de la 3-benzylidèneamino-6-méthoxypyridine et d'effectuer la condensation du phénylacétylène dans l'acétonitrile en présence de trichlorure de fer. Ce

¹⁰⁸ G. Barlin *et al.*, *Aust. J. Chem.*, **1984**, 37, 2469-2477.

¹⁰⁹ A. D. Dunn, *Z. Chem.*, **1990**, 30, 20-21.

¹¹⁰ R. Leardini *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1842-1848.

dernier joue le rôle d'oxydant afin d'aromatiser l'intermédiaire obtenu. Deux régioisomères sont obtenus : la 1,5-naphtyridine, en large excès, et la 1,7-naphtyridine.

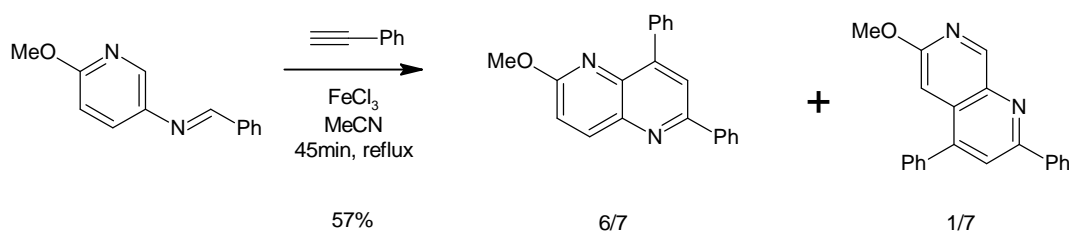
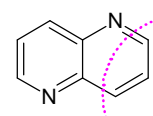


Schéma 10

IV.1.2.1.2.3. Avec un synthon apportant trois atomes



Initialement, Z. H. Skraup^{111,112} a montré qu'il était possible d'accéder directement au noyau quinoléine par hétérocyclisation à partir d'une aniline, de glycérol en milieu acide sulfurique concentré dans le nitrobenzène (Schéma 11).

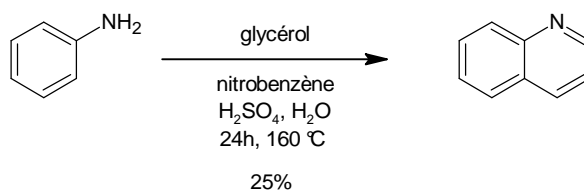


Schéma 11

Cependant, cette réaction souffrait d'un faible rendement et d'une nature explosive due à une libération brutale d'acroléine dans le milieu. Par la suite, différentes techniques comme l'ajout d'acide arsénique,¹¹³ d'acide acétique,¹¹⁴ de sulfate de fer¹¹⁵ et d'acide borique¹¹⁶ ont été employées. Celles-ci permettent de contrôler l'acroléine formée et rendent donc la réaction beaucoup plus douce.

Ce type de réaction fut transposé à la chimie des 1,5-naphtyridines en remplaçant l'aniline de départ par une 3-aminopyridine (Schéma 12).

¹¹¹ Z. H. Skraup, *Monatsh. Chem.*, **1880**, 1, 316-318.

¹¹² Z. H. Skraup, *Monatsh. Chem.*, **1881**, 2, 139-170.

¹¹³ C. A. Knueppel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1896**, 29, 703-709.

¹¹⁴ B. E. Cohn *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1928**, 50, 2709-2711.

¹¹⁵ *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 1, Ed. Wiley & Sons, **1941**, 478-482.

¹¹⁶ E. W. Cohn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1930**, 52, 3685-3688.

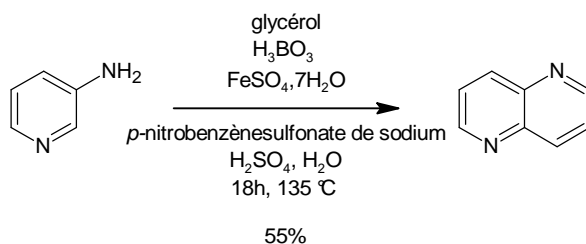


Schéma 12

La réaction se fait en présence de glycérol, d'acide borique, de sulfate de fer heptahydraté, de nitrobenzène sulfonate de sodium, d'acide sulfurique et d'eau.⁹⁶ Le mécanisme de cette réaction se déroule en deux étapes. La première est la génération, *in situ*, de l'acroléine (Schéma 13) et la seconde est la condensation de celle-ci sur la 3-aminopyridine.

La réaction de formation d'acroléine *in situ* débute par la protonation du glycérol.¹¹⁷ Des trois fonctions alcools présentes sur la molécule, c'est l'alcool secondaire qui se protonne le premier car il a un caractère plus basique que les deux autres alcools primaires. Ensuite, une déshydratation s'opère afin d'obtenir le 3-hydroxypropén-1-ol. Celui-ci va évoluer vers sa forme aldéhydique grâce à l'équilibre céto-énolique. Enfin, une ultime déshydratation conduit à l'acroléine.

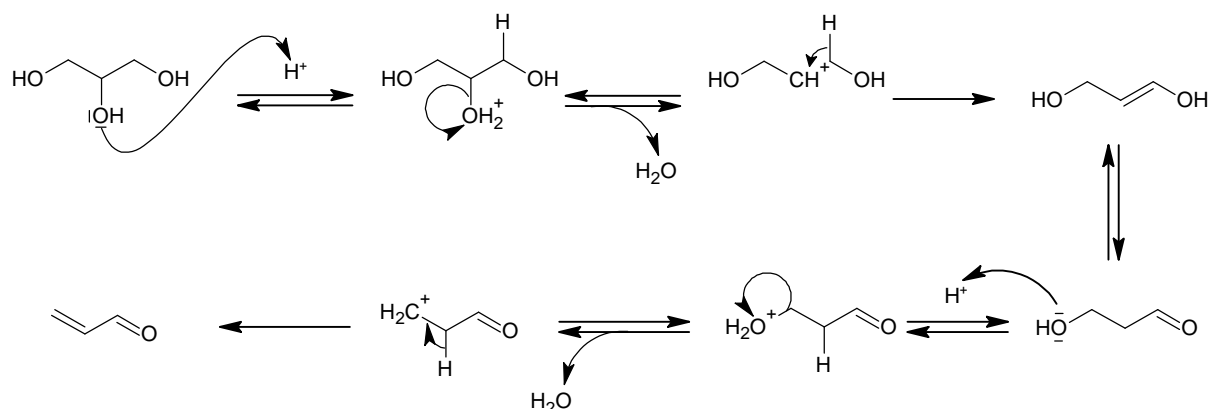


Schéma 13

Une fois que l'aldéhyde α,β -éthylénique est formé, la réaction de Skraup proprement dite peut avoir lieu. Actuellement, son mécanisme n'a pas été clairement défini et plusieurs hypothèses ont été avancées.¹¹⁸ La première serait la suivante (Schéma 14)¹¹⁷. Tout d'abord, l'amine nucléophile de la 3-aminopyridine attaque l'acroléine selon une addition type

¹¹⁷ R. Milcent *et al.*, *Chimie organique et hétérocyclique*, Ed. EDP Sciences, **2003**.

¹¹⁸ S. E. Denmark *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1668-1676.

Mickael. Puis une cyclisation intramoléculaire s'opère par substitution électrophile aromatique de l'aldéhyde sur le cycle pyridinique. Ensuite, une aromatisation du bicyclic s'effectue en deux étapes par déshydratation puis oxydation.

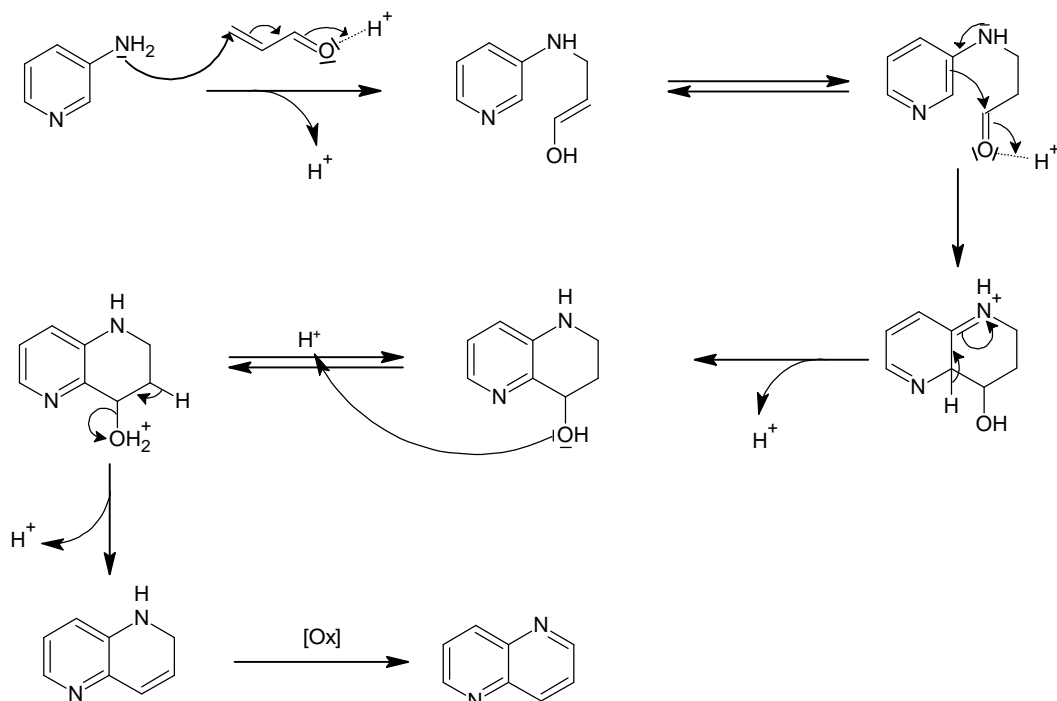


Schéma 14

Cette première hypothèse est remise en cause par une étude réalisée avec une amine marquée au deutérium.¹¹⁹ Selon ces investigations, la réaction devrait se passer de la manière suivante (Schéma 15). La première étape serait toujours une addition type Mickael de la 3-aminopyridine sur l'acroléine. En revanche, l'étape suivante ne serait pas la cyclisation mais l'imination niveau de l'aldéhyde. Ceci conduirait à un intermédiaire qui lui va effectuer une cyclisation intramoléculaire, grâce à l'iminium électrophile, suivie d'une aromatisation comme précédemment.

¹¹⁹ T. P. Forrest *et al.*, *Can. J. Chem.*, **1969**, 47, 2121-2122.

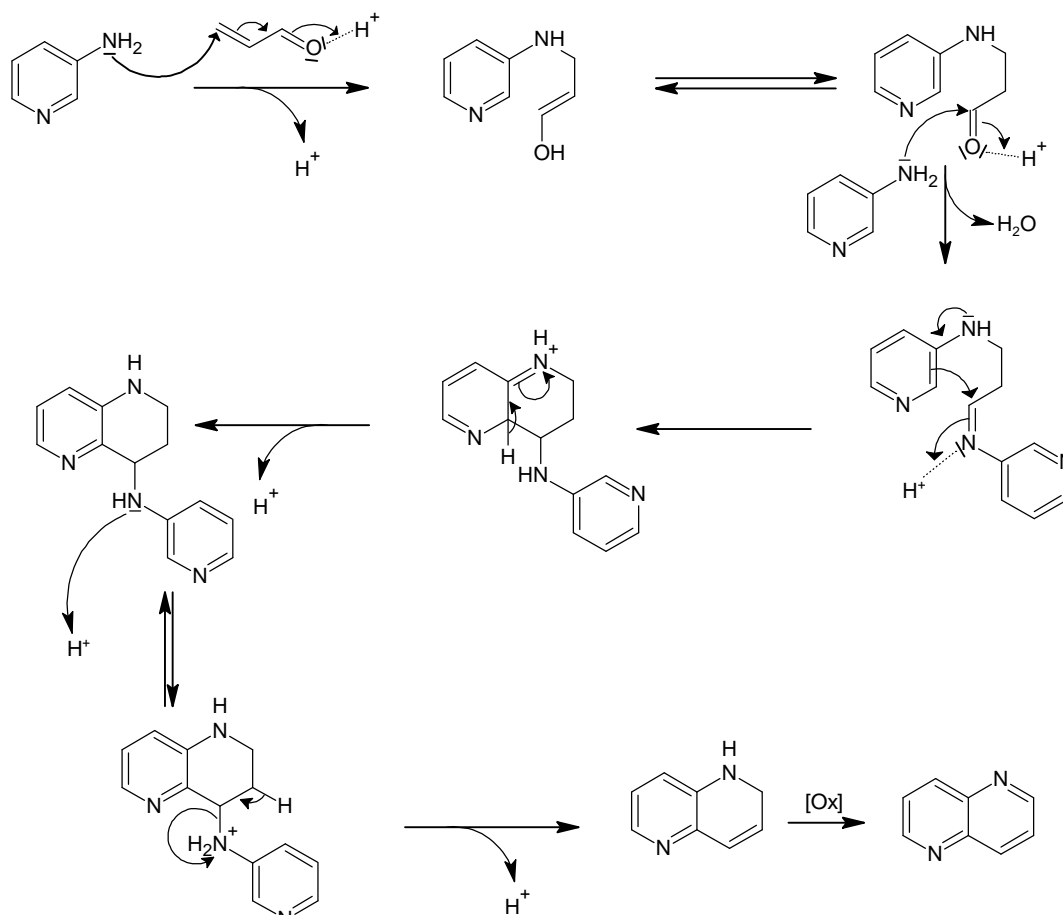


Schéma 15

Cette deuxième hypothèse est également remise en question par C.C. Tung¹²⁰ qui proposerait le mécanisme suivant (Schéma 16). L'addition de type Michael serait remplacée par une imination de la fonction aldéhyde de l'acroléine par la 3-aminopyridine. Ensuite, une addition de type Michael de la 3-aminopyridine sur l'imine α,β -éthylénique serait effectuée. Puis, la cyclisation suivie de l'aromatisation conduirait à la 1,5-naphtyridine selon le mécanisme décrit précédemment.

¹²⁰ C. C. Tung, *Tetrahedron*, **1963**, 19, 1685-1689.

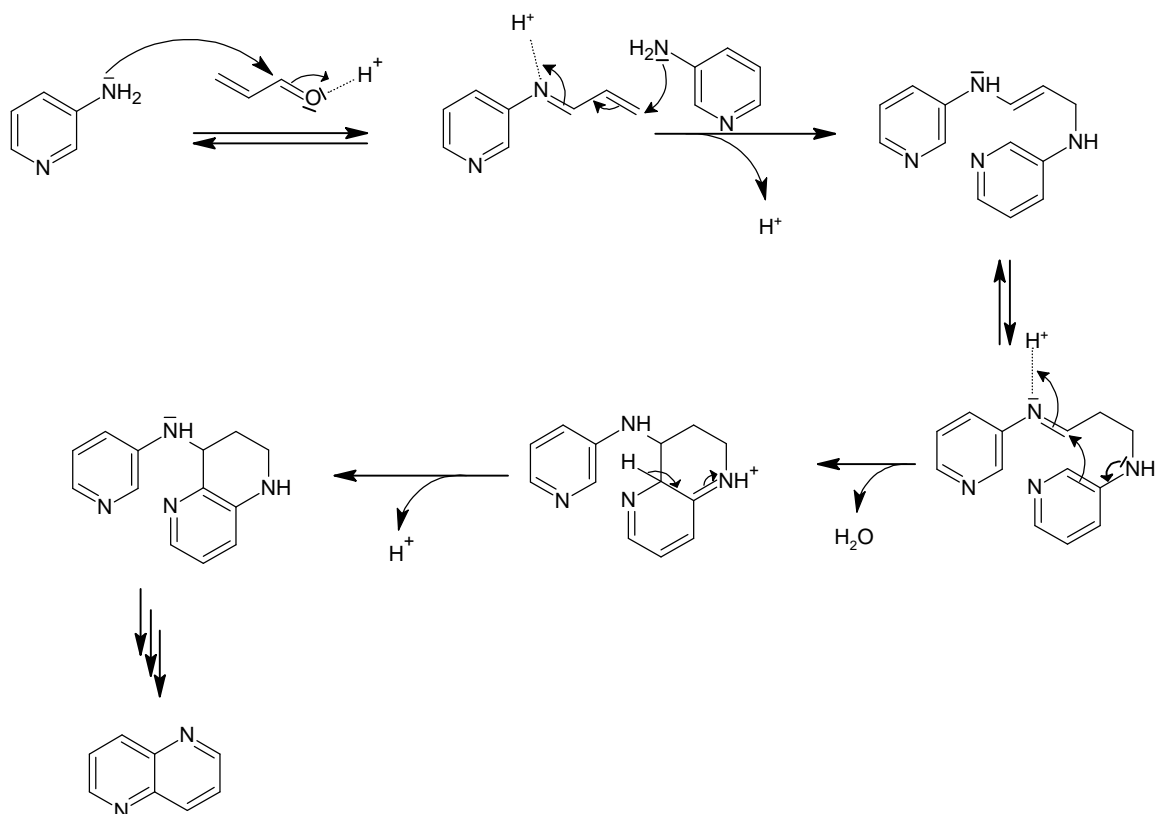


Schéma 16

Plusieurs mécanismes réactionnels sont donc envisageables pour accéder au bicyclic 1,5-naphtyridine. Il est également intéressant de constater que malgré la position 4 libre sur la 3-aminopyridine de départ, seul l'isomère souhaité est isolé. On ne constate pas la formation de 1,7-naphtyridine. Il a même été montré que la réaction de Skraup n'avait pas lieu lorsque les positions en 2 et 2' de la 3-aminopyridine sont occupées (Schéma 17).¹²¹ Cela pourrait s'expliquer par la délocalisation des électrons vers l'azote pyridinique plutôt que vers la position 4 du cycle pyridinique, favorisant ainsi la cyclisation sur la position 2.

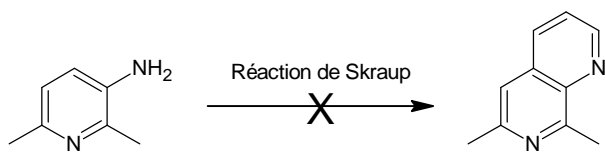


Schéma 17

¹²¹ C. F. H. Allen, *Chem. Rev.*, **1950**, 47, 275-305.

IV.1.2.2. Réactivité de la 1,5-naphtyridine et ses dérivés

La réactivité de cet hétérocycle présente bien évidemment des similitudes avec celle du cycle pyridinique. Nous traiterons dans un premier temps la réactivité de la 1,5-naphtyridine non substituée puis celle du *N*-oxyde. Nous présenterons dans un second temps les fonctionnalisations possibles du bicyclic à partir des 1,5-naphtyridinones, des nitro-1,5-naphtyridines, des halogéno-1,5-naphtyridines et des 1,5-naphtyridinamines

IV.1.2.2.1. Réactivité de la 1,5-naphtyridine

– Réduction

Grace à une hydrogénation catalysée au rhodium, il est possible de réduire ce bicyclic de façon totale.¹²² En revanche, si on ne veut qu'une réduction partielle, une hydrogénation catalysée au palladium sur charbon est plus appropriée (Schéma 18).¹²³

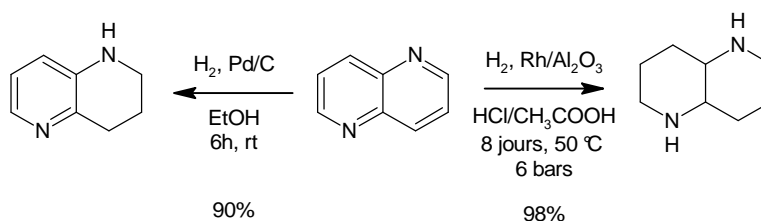


Schéma 18

– *N*-oxydation

La *N*-oxydation est, en général, une réaction clé dans la chimie des hétérocycles azotés. Elle permet d'obtenir un changement de réactivité de l'hétérocycle. Avant de traiter la réactivité de ces *N*-oxydes, intéressons nous d'abord à leur mécanisme de formation (Schéma 19). Très peu décrit dans la littérature,¹²⁴ il semble que celui-ci possède beaucoup d'analogies avec l'époxydation d'un alcène par un peracide.¹²⁵

¹²² A. G. de Oliveira Santos *et al.*, *New J. Chem.*, **1998**, 22, 993-997.

¹²³ W. L. F. Armarego, *J. Chem. Soc.*, **1967**, 377-383.

¹²⁴ R. A. Abramovitch, *Pyridine and its derivatives : Part 2*, Ed. John Wiley & Sons, **1974**.

¹²⁵ J. Clayden *et al.*, *Chimie Organique*, Ed. De Boeck, **2003**.

Par l'intermédiaire de son doublet électronique, l'un des deux azotes va attaquer l'oxygène du peroxyde ayant le caractère le plus électropositif. Cela va déclencher un mécanisme concerté visant à obtenir le produit attendu avec libération de l'acide carboxylique correspondant.

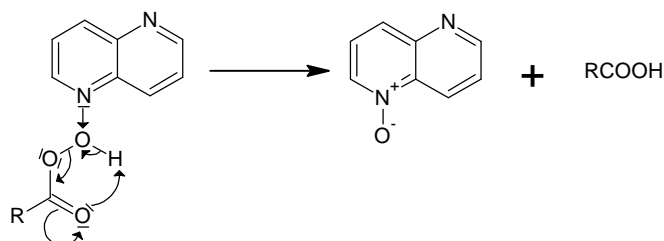


Schéma 19

Les travaux menés sur les 1,5-naphtyridines non-substituées^{126,127,128} révèlent qu'il n'est pas possible d'obtenir sélectivement le dérivé mono-oxydé. Mais avec des oxydants classiques comme l'acide peracétique ou le peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique, c'est le dérivé di-oxydé qui se forme majoritairement et même exclusivement (Schéma 20, Tableau 3).

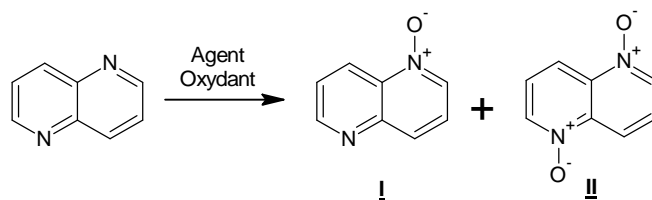


Schéma 20

Agents oxydants	Tps	Temp.	I	II
CH ₃ CO ₃ H	20h	55 °C	20%	80%
H ₂ O ₂ -Na ₂ WO ₄ .H ₂ O	2h	55 °C	67%	10%
H ₂ O ₂ /AcOH	2h	60 °C	-	98%

Tableau 3

¹²⁶ E. P. Hart, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1879-1882.

¹²⁷ W. W. Paudler *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 1720-1723.

¹²⁸ G. R. Newkome *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.*, **1978**, 15, 685.

- Alkylation
 - C-Alkylation

Il est possible de méthyler la 1,5-naphtyridine en présence de diméthylsulfoxyde et d'hydrure de sodium.¹²⁹ La réaction s'effectue sur les deux cycles du composé et a lieu en para de l'azote (Schéma 21).

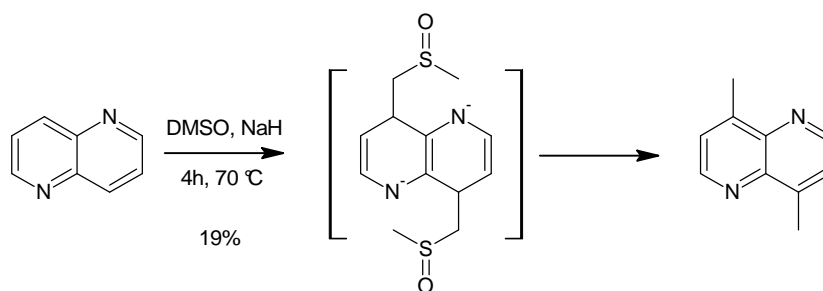


Schéma 21

- N-alkylation

Cette fonctionnalisation est intéressante car, d'une part elle peut bloquer les propriétés basiques des azotes naphtyridiniques et d'autre part, elle charge les azotes positivement ce qui rend l'hétérocycle encore plus réactif vis-à-vis d'une attaque nucléophile. La mono¹³⁰ et la diméthylation¹³¹ de la 1,5-naphtyridine ont été décrites (Schéma 22) et permettent d'avoir accès aux 1,5-naphtyridin-2(1*H*)-ones ou aux 1,5-naphtyridin-2,6(1*H*,5*H*)-diones.

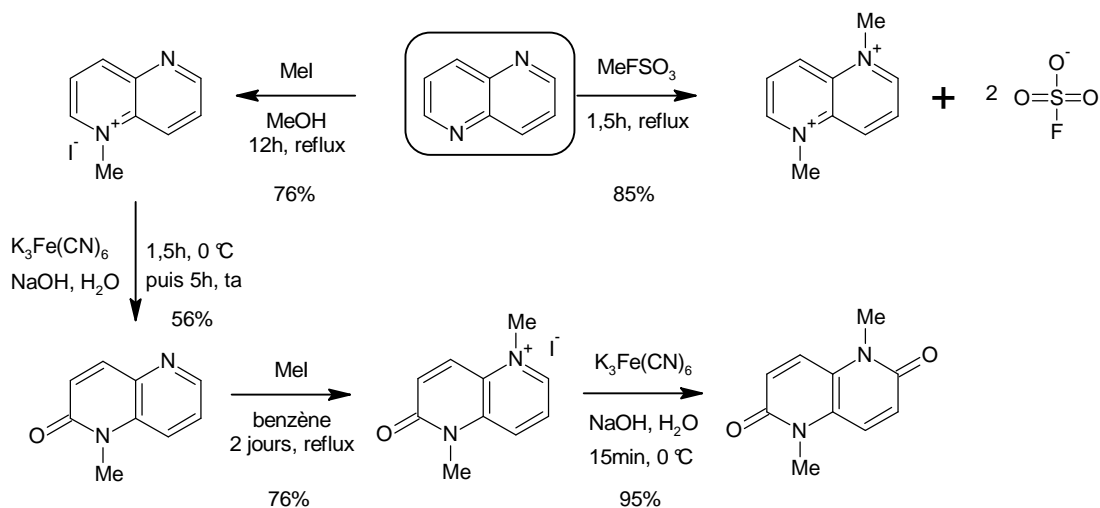


Schéma 22

¹²⁹ Y. Hamada *et al.*, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **1971**, 19, 1751-1755.

¹³⁰ H. Rapoport *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 1753-1759.

¹³¹ D. J. Pokorny *et al.*, *Can. J. Chem.*, **1973**, 51, 476-481.

– Amination

La réaction d'amination de l'hétérocycle naphtyridinique revient en quelque sorte à adapter la réaction bien connue de Chichibabin¹³² qui consiste à réaliser une attaque nucléophile par un amidure en position 2 du cycle pyridinique. Dans un premier temps, cette réaction fut décrite en série 1,5-naphtyridine par E. P. Hart avec l'analyse élémentaire et le point de fusion pour seules caractérisations (Schéma 23).¹²⁶

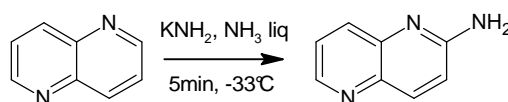


Schéma 23

Quelques années plus tard, cette réaction a été réalisée à température ambiante (Schéma 25)¹³³ mais il fut montré que le produit synthétisé n'était pas la 2-amino-1,5-naphtyridine mais la 4-amino-1,5-naphtyridine.¹³⁴ Grâce à des études RMN, H. J. W. Van den Haak, a révélé que la température était le facteur important de cette réaction. En effet, il a montré qu'à basse température, l'intermédiaire **II** (Schéma 24) se formait de manière très rapide et donc conduisait vers le produit cinétique. Puis en augmentant la température, cette anion évoluait vers l'anion **IV** conduisant à la 1,5-naphtyridin-4-amine **V**, produit thermodynamique. Selon toutes vraisemblances, l'anion **IV** serait plus stable que l'anion **II** en raison de sa possible résonance de type allylique.

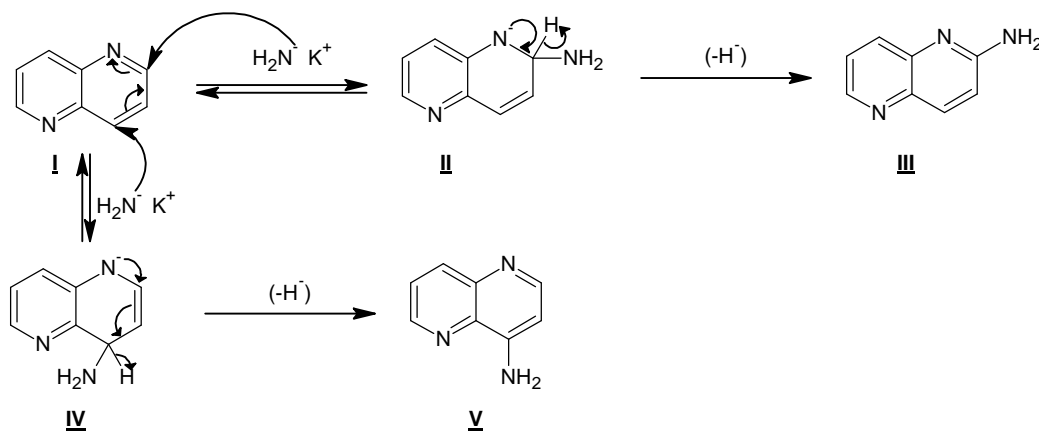


Schéma 24

¹³² A. E. Chichibabin, *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va.*, **1914**, 46, 1216-1236.

¹³³ W. W. Paudler *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 1384-1387.

¹³⁴ H. J. W. Van den Haak *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2134-2137.

Grâce à ces études, une méthode fiable de synthèse des 1,5-naphtyridin-2-amines a pu être développée. Pour obtenir ce composé, il suffit de faire l'ajout de permanganate de potassium qui empêcherait l'anion intermédiaire d'évoluer vers sa forme la plus stable (Schéma 25).

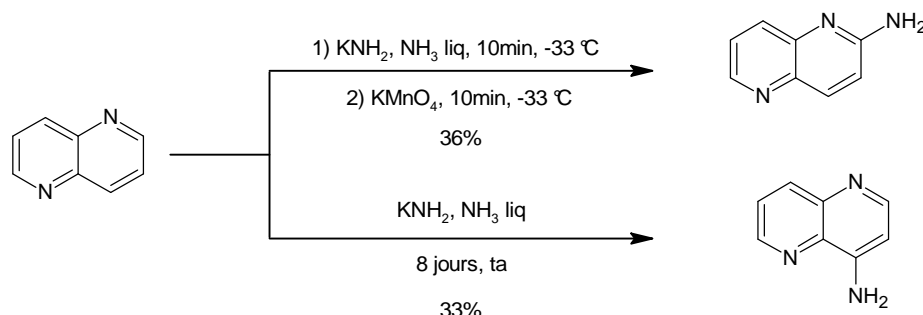


Schéma 25

– Bromation

Les travaux de P. Galatsis⁸² ont montré qu'il est possible de bromer classiquement le noyau naphtyridinique en position 3 en présence de dibrome, d'acide acétique à $80\text{ }^\circ\text{C}$. Cependant cette réaction n'est pas sélective et la 3,7-dibromo-1,5-naphtyridine est également isolée mais de façon minoritaire (Schéma 26).

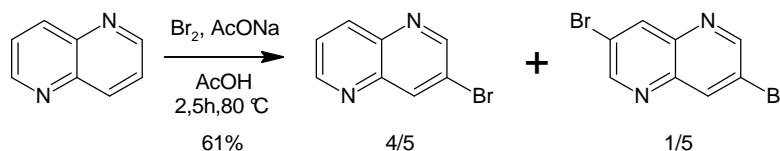


Schéma 26

De toutes ces études on pourrait déduire une carte de réactivité de la 1,5-naphtyridine (Figure 77). D'après celles-ci, les attaques nucléophiles seront plutôt dirigées vers les sommets en ortho et en para des azotes. Les électrophiles réagiront sur les azotes ou en méta des atomes d'azote.

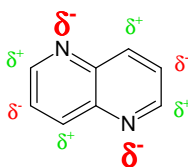
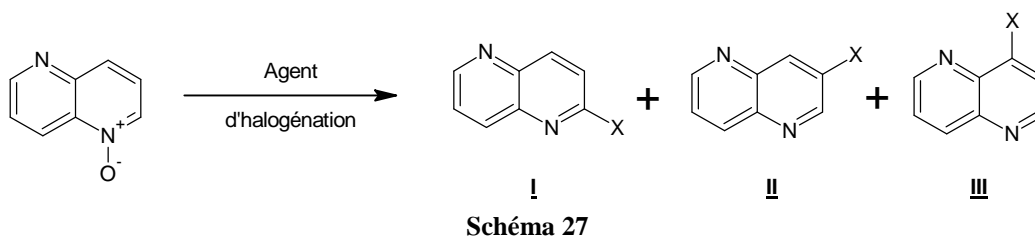


Figure 77

IV.1.2.2.2. Réactivité des *N*-oxydes de 1,5-naphtyridine

La réactivité du *N*-oxyde de 1,5-naphtyridine permet de fonctionnaliser les positions ortho et para du motif *N*-oxyde. Deux réactions ont principalement été travaillées sur cet hétérocycle : la réaction de Meisenheimer et la formation des 1,5-naphtyridinones.

La réaction de Meisenheimer^{127,135} est une chloration du *N*-oxyde de 1,5-naphtyridine avec départ de l'oxygène lié à l'azote. Celle-ci se réalise majoritairement en para de l'azote, mais également en ortho. En ce qui concerne les substitutions en méta, elles ne sont observées qu'à l'état de traces. Étudiée plus tard par H. J. W. Van den Haak, elle fut développée afin de réaliser une bromation.¹³⁶ Dans ce cas l'attaque nucléophile se déroule majoritairement en ortho de l'azote puis étonnamment en méta (Schéma 27, Tableau 4).



Agents d'halogénations	Tps	Temp.	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>
POCl ₃ /PCl ₅	20 min	reflux	57%	0%	43%
POCl ₃	5 min	reflux	34%	3%	43%
POBr ₃	30 min	0 °C puis ta	60%	11%	0%

Tableau 4

Au niveau du mécanisme de la réaction de Meisenheimer, cela se passe de la façon suivante (Schéma 28). Tout d'abord l'oxygène réalise une attaque nucléophile sur l'oxychlorure de phosphore avec départ d'un atome de chlore. L'atome de chlore est ensuite introduit sur le cycle activé en position 2 et/ou 4 par attaque nucléophile suivie d'une ré-aromatisation avec départ de dichlorophosphinate.

¹³⁵ J. Meisenheimer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1926**, 59, 1848-1853.

¹³⁶ H. J. W. Van den Haak *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1673-1677.

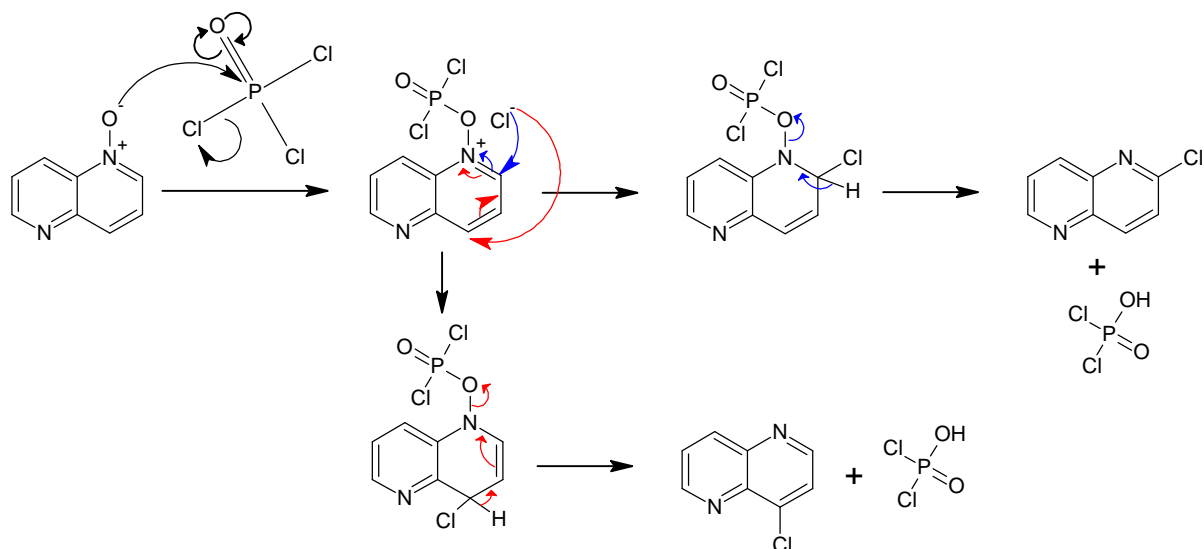


Schéma 28

Une autre application de l'utilisation des *N*-oxydes de 1,5-naphtyridine est la synthèse de 1,5-naphtyridin-2-ols (ou 1,5-naphtyridin-2(1*H*)-ones). Cette réaction¹³⁷ se réalise d'abord dans l'anhydride acétique au reflux puis une hydrolyse nous conduit au produit attendu (Schéma 29). Connus depuis longtemps¹³⁸, le mécanisme se déroule de la façon suivante. La première étape est une réaction d'acylation de l'oxygène du *N*-oxyde en présence d'anhydride acétique libérant un ion acétate. Ce dernier est engagé dans une attaque nucléophile sur le carbone 2 de l'hétérocycle suivie d'une réaromatization par libération d'acide acétique. On obtient alors l'acétate de 1,5-naphtyridin-2-yle qui après hydrolyse conduit au 1,5-naphtyridin-2-ol en équilibre avec la 1,5-naphtyridin-2(1*H*)-one.

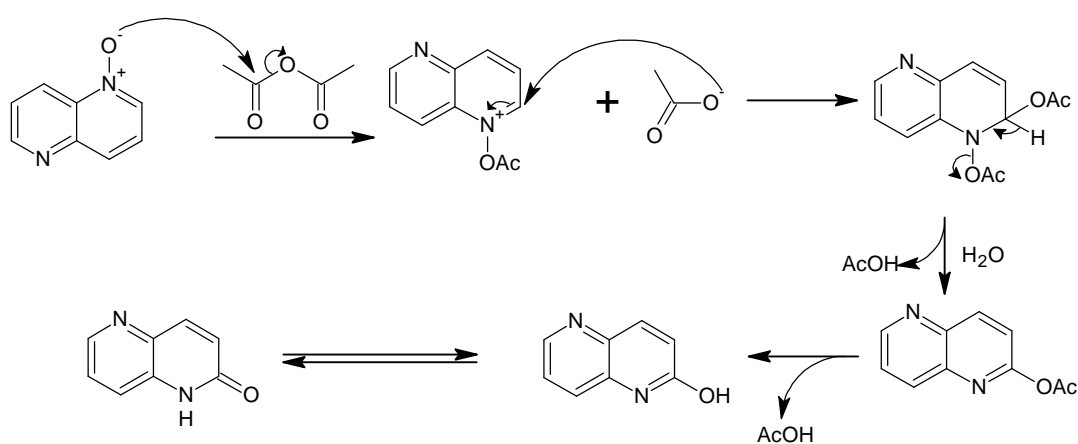


Schéma 29

¹³⁷ R. A. VanDahm *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 3068-3073.

¹³⁸ J. H. Markgraf *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 958-961.

IV.1.2.2.3. Réactivité des 1,5-naphtyridinones (ou 1,5-naphtyridinols)

Comme nous l'avons vu précédemment (Schéma 7, p 73), ce type de composé est soumis à un équilibre tautomérique suivant le solvant dans lequel il se trouve. Il est possible de bloquer celui-ci en réalisant une *N*-alkylation (Schéma 30).¹³⁹

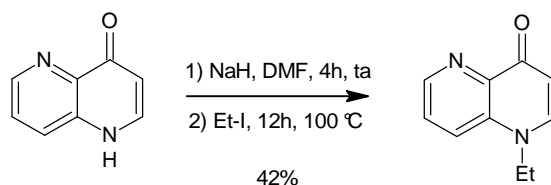


Schéma 30

A partir du 1,5-naphtyridinol, il est possible d'accéder aux dérivés halogénés correspondants par réaction avec l'oxyhalogénure de phosphore (Schéma 31, Tableau 5).^{101,140,141,142}

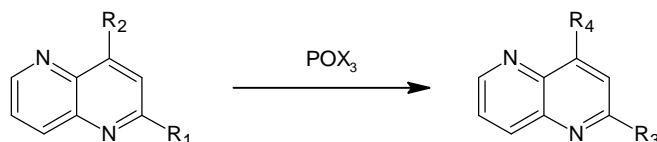


Schéma 31

X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Tps	Temp.	Rdt
Cl	OH	H	Cl	H	30 min	reflux	95%
Cl	H	OH	H	Cl	1h	reflux	60%
Cl	OH	OH	Cl	Cl	6h	reflux	81%
Br	OH	H	Br	H	3h	125 °C	80%
Br	H	OH	H	Br	4h	130 °C	60%

Tableau 5

Cette réaction se déroule selon un mécanisme classique de substitution nucléophile aromatique (Schéma 32).

¹³⁹ R. M. Titkova *et al.*, *Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y., NY, U. S.)*, **1981**, 17, 583-590.

¹⁴⁰ K. Miyaki, *Yakugaku Zasshi*, **1943**, 62, 257-266.

¹⁴¹ J. T. Adams *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 1317-1319.

¹⁴² W. Czuba, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1963**, 82, 988-996.

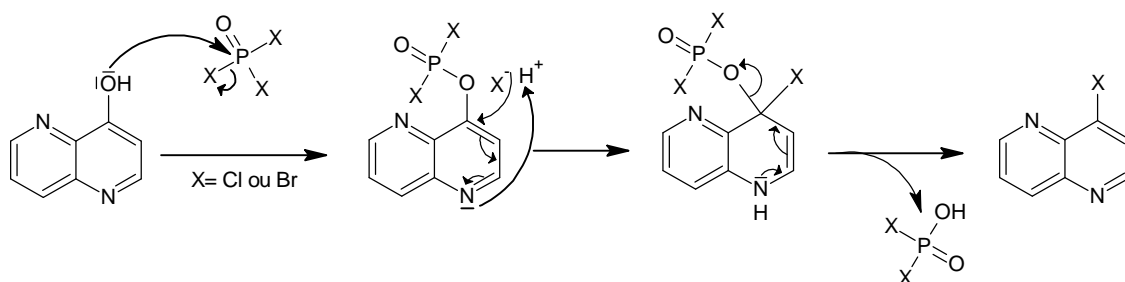


Schéma 32

Enfin, il est possible, à partir de 1,5-naphtyridinols, de réaliser une substitution électrophile aromatique en ortho du groupement alcool. Cette position sera occupée soit par un brome, soit par un groupement nitro (Schéma 33, Tableau 6).¹⁴³

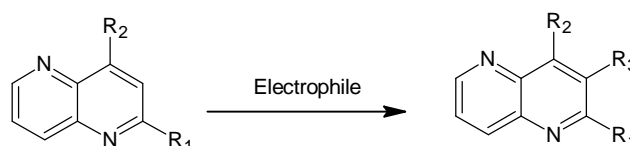


Schéma 33

Réactifs	R ₁	R ₂	R ₃	Tps	Temp.	Rdt
Br ₂ /H ₂ O	OH	H	Br	5 min	70 °C	71%
HNO ₃ /H ₂ SO ₄	OH	H	NO ₂	4h	reflux	54%
HNO ₃ /H ₂ SO ₄	H	OH	NO ₂	1h	reflux	n.d.

Tableau 6

IV.1.2.2.4. Réactivité des nitro-1,5-naphtyridines

La réactivité de ces composés fut répertoriée par M. Woźniak et H. Van Der Plas.¹⁴⁴ D'après leurs études, ce sont principalement les 3-nitro-1,5-naphtyridines qui ont été développées. Avec ces composés, deux principaux types de réaction se dégageraient : la réduction du groupement nitro d'une part, et la substitution nucléophile aromatique assistée d'autre part.

¹⁴³ E. P. Hart, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 212-214.

¹⁴⁴ M. Woźniak *et al.*, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2000**, 77, 285-343.

La réduction du groupement nitro se réalise par hydrogénation en présence de nickel de Raney (Schéma 34).¹⁴⁵

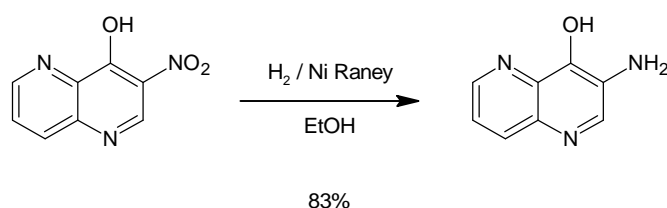


Schéma 34

Une substitution nucléophile aromatique en position 4 de dérivés de la 3-nitro-1,5-naphtyridine peut être effectuée à basse température dans l'ammoniac liquide (Schéma 35).¹⁴⁶

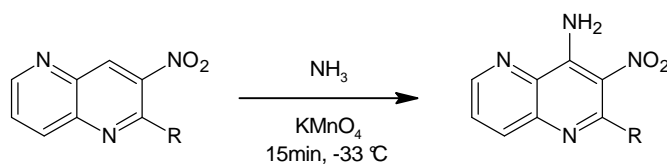


Schéma 35

R	Rdt
H	74%
NH ₂	35%
OH	51%

Tableau 7

IV.1.2.2.5. Réactivité des halogéno-1,5-naphtyridines

Depuis quelques années, les halogéno-1,5-naphtyridines sont devenues des intermédiaires clés car, outre leur capacité à réaliser des substitutions nucléophiles aromatiques, elles permettent l'accès aux couplages organo-palladiés.

Parmi les possibilités d'attaque nucléophile sur l'halogène en place, deux réactions sont particulièrement décrites dans la littérature : l'aminolyse et l'alcoolyse.

¹⁴⁵ O. Süss *et al.*, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1955**, 593, 91-126.

¹⁴⁶ M. Woźniak, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1983**, 102, 511-513.

– Aminolyse

Elle se déroule selon un mécanisme classique de substitution nucléophile aromatique, indifféremment en position ortho, méta ou para de l'azote pyridinique (Schéma 36, Tableau 8).^{139,142,147,148}

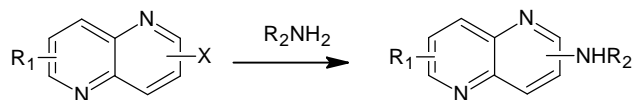


Schéma 36

R ₁	X	Réactifs	R ₂	Tps	Temp.	Rdt
H	4-Cl	NH ₃ /PhOH, CH ₃ CONH ₂	H	6h	170 °C	86%
H	4-Cl	NH ₂ NH ₂ / H ₂ O, EtOH	NH ₂	4,5h	reflux	51%
6-Me	2-Cl	PhNH ₂	Ph	2h	reflux	96%
H	3-Cl	NH ₄ OH/ CuSO ₄	H	40h	170 °C	75%

Tableau 8

– Alcoolyse

Que ce soit avec un alcoolate primaire^{108, 139, 149} ou dans le phénol^{101, 141} (Schéma 37, Tableau 9), elle se déroule de la même manière que l'aminolyse décrite précédemment. De plus, des réactions d'hydrolyse en milieu acide¹⁰⁸ sont possibles et conduisent aux 1,5-naphtyridones correspondantes.

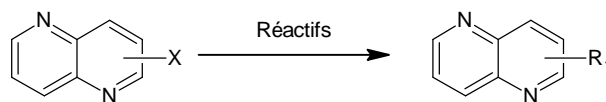


Schéma 37

X	Réactifs	R ₁	Tps	Temp.	Rdt
2-Cl	MeOH, MeONa	2-OMe	4h	reflux	38%
4-Cl	MeOH, MeONa	4-OMe	4h	reflux	75%
2,4-diCl	MeOH, MeONa	2-OMe, 4-Cl	1h	reflux	65%
4-Cl	PhOH	4-OPh	3h	95 °C	48%
2,4-diCl	PhOH	2,4-diOPh	6h	reflux	89%

Tableau 9

¹⁴⁷ F. H. Case *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 6297-6301.

¹⁴⁸ V. Petrow *et al.*, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1157-1160.

¹⁴⁹ H. Rapoport *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 450-454.

Les halogéno-1,5-naphtyridines peuvent également donner lieu à des couplages organo-palladiés. D'importance capitale, ce type de réaction comporte huit variantes¹⁵⁰ qui permettent, en général, de créer une liaison carbone-carbone ou carbone-azote entre deux composés. Cependant, il est également possible de réaliser une réaction de déchloration sélective par un couplage réducteur avec du tetrakis(triphénylphosphine)palladium en présence de formiate de sodium dans le diméthylsulfoxyde (Schéma 38).¹⁵¹

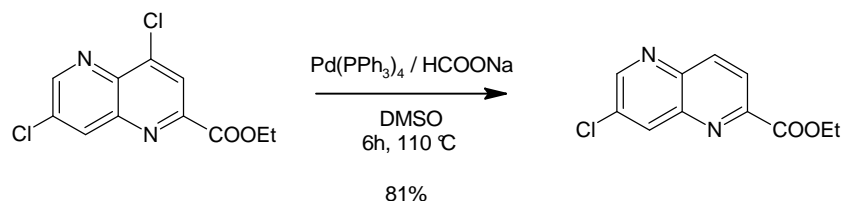


Schéma 38

Le couplage de Suzuki-Miyaura¹⁵² fut certainement le plus développé ces dernières années en série pyridinique. Adapté depuis peu en série naphtyridinique, il met en jeu un dérivé halogéné, un acide boronique, une base et du palladium au degré d'oxydation zéro (Schéma 39, Tableau 10).^{82,153,154}

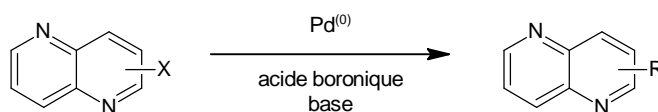


Schéma 39

X	Acides boroniques	Pd ⁽⁰⁾ / Base	Solvants	Tps	Temp.	Rdt
3-Br		Pd(PPh ₃) ₄ / Na ₂ CO ₃	Toluène	n. d.	n. d.	n. d.
4-Br, 3-F, 6-OMe		Pd(PPh ₃) ₄ / K ₂ CO ₃	DME	10h	85 °C	90%
2-Cl, 3-Ph		Pd(P(<i>t</i> -Bu) ₃) ₂ / KF	Dioxane	24h	reflux	n. d.

Tableau 10

¹⁵⁰ J.-P. Corbet *et al.*, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 2651-2710.

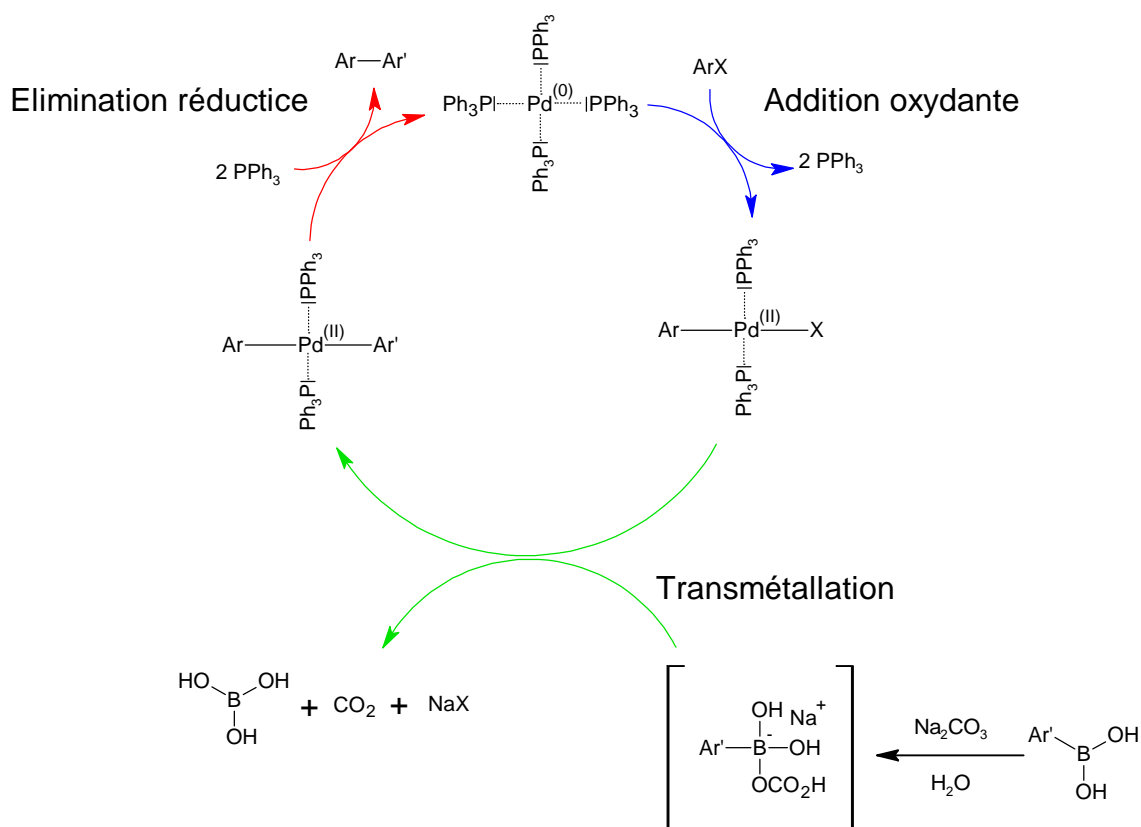
¹⁵¹ L. Chan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 2583-2586.

¹⁵² A. Suzuki *et al.*, *Chem. Commun.*, **1979**, 866 - 867.

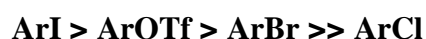
¹⁵³ W. H. Miller *et al.*, *brevet*, **2006**, WO2006020561.

¹⁵⁴ M. T. Bilodeau *et al.*, *brevet*, **2005**, WO2005100356.

Classiquement, le palladium est coordonné par quatre ligands triphénylphosphine et la base utilisée est le carbonate de sodium dans un mélange éthanol/eau sous atmosphère inerte. Cependant d'autres catalyseurs palladiés ($\text{Pd}(\text{P}(t\text{-Bu})_3)_2$, *etc.*) et d'autres bases (KF , Cs_2CO_3 , *etc.*) sont également rencontrés dans la littérature. Le cycle catalytique est représenté dans le schéma ci-dessous (Schéma 40).¹⁵⁵



Tout d'abord le dérivé halogéné réalise une addition oxydante sur le tetrakis(triphénylphosphine)palladium qui passe au degré II d'oxydation. Pour cette première étape, une étude de réactivité fut réalisée.¹⁵⁶ Il en a été déduit une échelle de réactivité vis-à-vis de l'addition oxydante.



Ensuite, la transmétallation s'effectue entre, d'une part, un complexe "ate" formé par l'acide boronique et la base, et d'autre part, le dérivé palladié ayant subi l'addition oxydante.

¹⁵⁵ D. Prim *et al.*, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2041-2075.

¹⁵⁶ C. Amatore *et al.*, *Organometallics*, **2002**, 21, 4540-4545.

Passant probablement par un intermédiaire à quatre centres (Schéma 41), cet échange crucial se déroule en raison de la différence d'électronégativité entre le bore et le palladium.¹⁵⁰

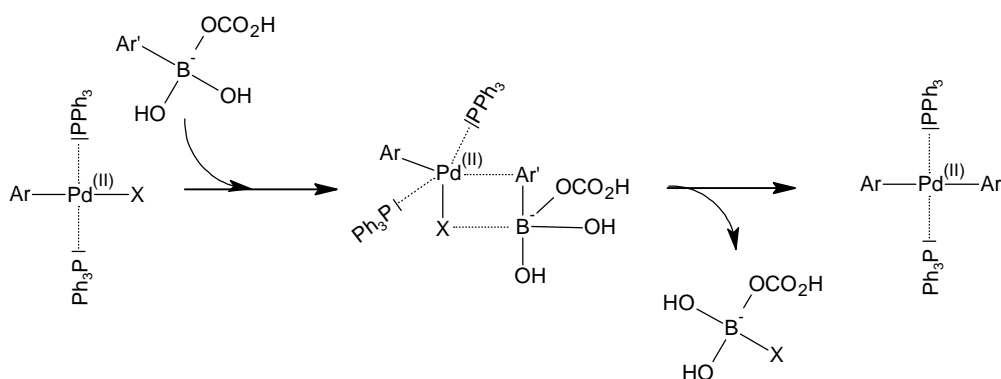


Schéma 41

Enfin, la dernière étape de ce couplage est l'élimination réductrice. Considérée comme l'étape inverse de l'addition oxydante, elle permet d'obtenir le produit de couplage tout en régénérant le palladium au degré d'oxydation 0 avec ses quatre ligands triphénylphosphine.

IV.1.2.2.6. Réactivité des 1,5-naphtyridinamines

Les 1,5-naphtyridinamines ont largement été étudiées durant le siècle dernier. D'utilité synthétique très courante, cette fonction amine peut être oxydée ou utilisée comme nucléophile dans différentes réactions.

L'oxydation de l'amino-1,5-naphtyridine est obtenue en condensant l'amine sur le DMSO puis une *N*-oxydation suivie d'une ozonolyse conduisent à la nitro-1,5-naphtyridine correspondante (Schéma 42).¹⁵⁷

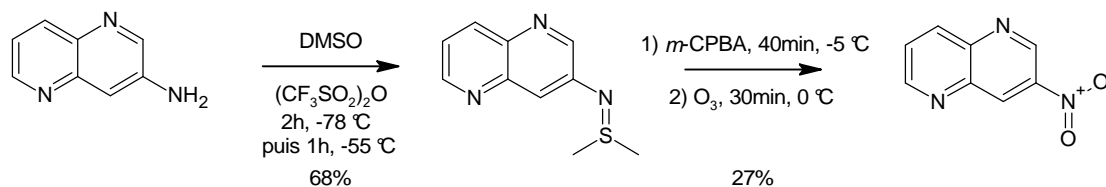


Schéma 42

¹⁵⁷ M. Woźniak *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 1993, 471-475.

La 1,5-naphtyridinamine peut être protégée dans le but de réaliser une fonctionnalisation du bicyclic (Schéma 43, Tableau 11).^{139,158}

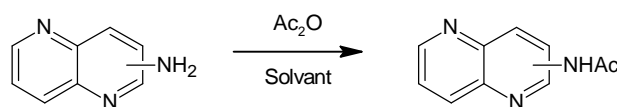


Schéma 43

	Solvant	Tps	Temp.	Rdt
4-NH ₂	Benzène	4h	reflux	72%
2-NH ₂	AcOH	4h	reflux	82%

Tableau 11

Elle peut aussi être employée pour réaliser une structure tricyclique à trois atomes d'azote par l'intermédiaire d'une cyclisation de Skraup (Schéma 44).¹⁵⁹

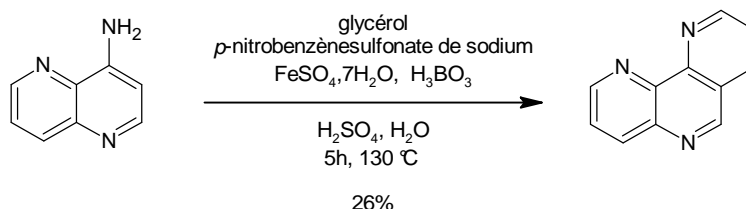


Schéma 44

Enfin, cette amine peut permettre d'envisager la synthèse d'urées ou d'autres analogues. Pour cela, on peut directement réaliser la condensation d'un isocyanate¹⁶⁰ ou utiliser un agent de couplage comme le carbodiimidazole,¹⁶¹ le triphosgène¹⁶² ou l'azoture de diphenyle phosphorylé.¹⁶³ Seul ce dernier a été utilisé en série 1,5-naphtyridine¹⁶⁴ (Schéma 45).

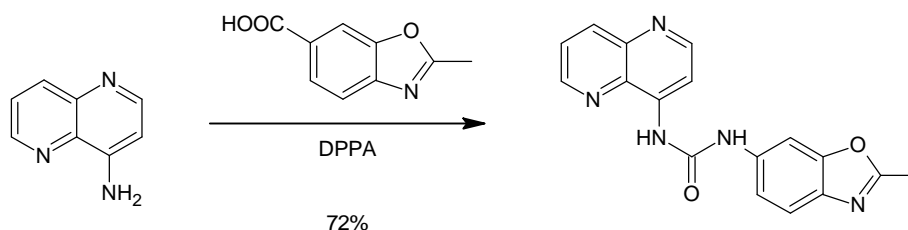


Schéma 45

¹⁵⁸ M. Grzegózek *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, 43, 425-430.

¹⁵⁹ Y. Hamada *et al.*, *Yakugaku Zasshi*, **1975**, 95, 1492-1497.

¹⁶⁰ C.-S. Chang *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 3522-3535.

¹⁶¹ G. Jaeschke *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 1307-1311.

¹⁶² N. Kapuriya *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 5413-5423.

¹⁶³ A. Takami *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 2115-2137.

¹⁶⁴ R. A. Porter *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 1907-1910.

IV.2. Travaux réalisés

IV.2.1. Stratégie de synthèse

Pour synthétiser la 1,5-naphtyridine disubstituée **XI**, nous avons choisi deux voies de synthèse à partir de l'acide 5-bromonicotinique **I** (Schéma 46). La première partie de notre stratégie est commune aux deux méthodes envisagées car elle va nous permettre d'obtenir l'intermédiaire clé : la 3-amino-5-bromopyridine **III**, celle-ci étant primordiale pour obtenir le noyau 1,5-naphtyridine convenablement substitué.

Pour obtenir cet intermédiaire, nous partirons de l'acide 5-bromonicotinique sur lequel une amidification sera réalisée. L'amide **II** correspondant, subira ensuite un réarrangement d'Hofmann conduisant à l'amine **III**. Précédemment, nous avons présenté les différentes méthodes d'obtention du noyau 1,5-naphtyridine (Paragraphe IV.1.2.1, page 70). Parmi celles-ci, nous avons choisi de réaliser cette synthèse *via* la cyclisation de Gould-Jacobs (Voie A) dans un premier temps et *via* la synthèse de Skraup (Voie B) dans un deuxième temps.

Pour la voie A, la condensation de l'amine **III** sur l'oxalacétate de diéthyle conduira au diester **IVa**. Un couplage de Suzuki-Miyaura permettra une fonctionnalisation en position 5 et débouchera sur le composé biaryle **Va**. Celui-ci sera ensuite engagé dans la cyclisation de Gould-Jacobs pour obtenir la 1,5-naphtyridin-4(1*H*)-one **VIa**. Puis, par un mécanisme de chloration-déchloration, nous accéderons successivement aux intermédiaires **VIIa** et **VIIIa**. L'ester sera ensuite transformé en amide **IXa** qui subira un réarrangement d'Hofmann offrant la 1,5-naphtyridinamine **Xa** correspondante. Enfin, la formation d'une urée conduira au composé **XI** attendu.

Pour la voie B, la réaction de Skraup autorise l'obtention directe de la 1,5-naphtyridine **IVb** à partir de la 3-amino-5-bromopyridine **III**. Ensuite, une *N*-oxydation sélective nous permettra accéder au composé **Vb**. Les réactions successives de chloration, de Meisenheimer et d'amination fourniront les intermédiaires **VIb** et **VIIb**, respectivement. L'amine aromatique obtenue sera alors engagée en réaction afin de réaliser l'urée **VIIIb**. Enfin, le couplage de Suzuki-Miyaura nous permettra de synthétiser le composé cible **XI**.

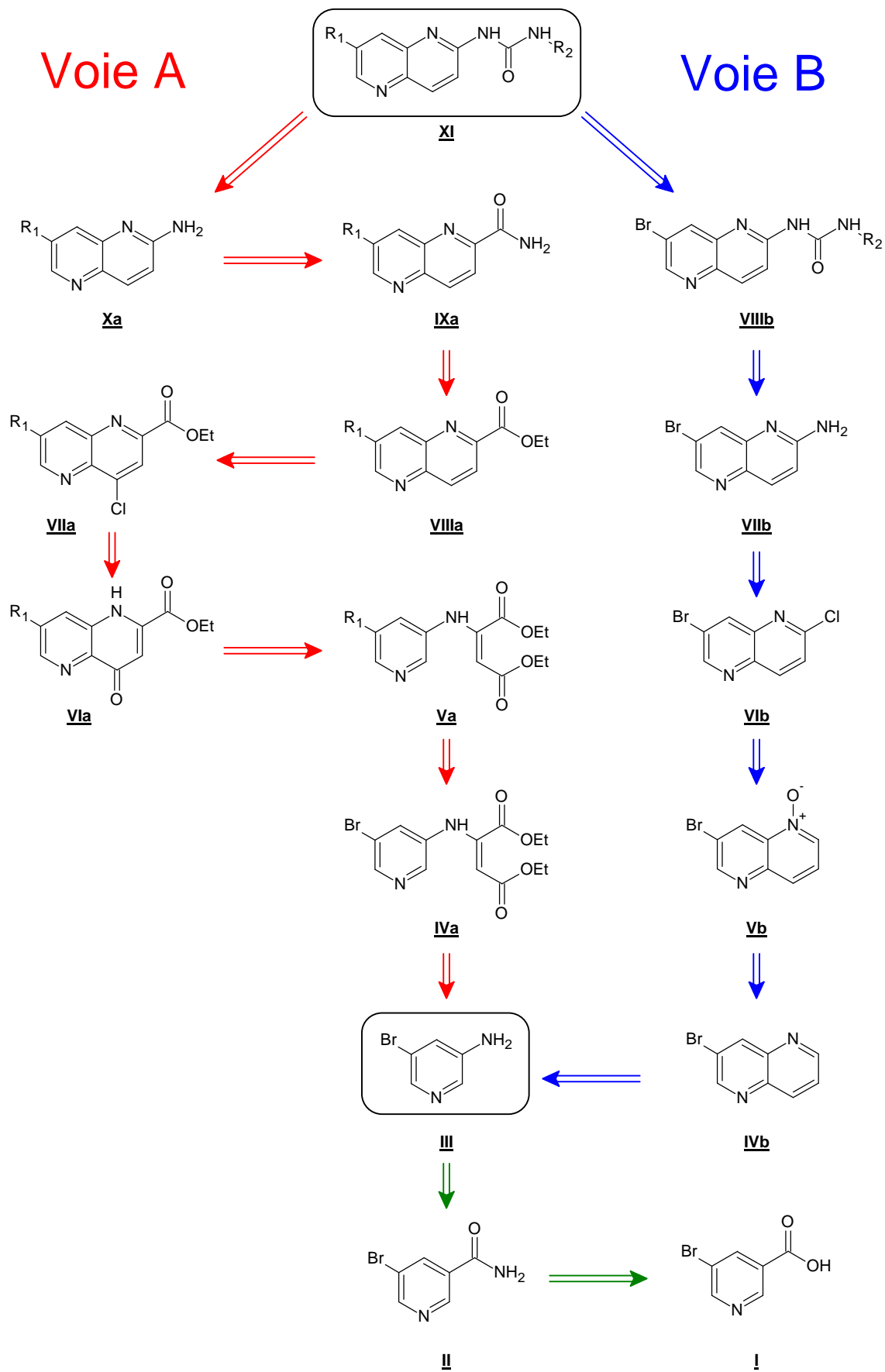


Schéma 46

IV.2.2. Synthèse des 1,5-naphtyridine urées *via* la cyclisation de Gould-Jacobs (Voie A)

IV.2.2.1. Synthèse de la 3-amino-5-bromopyridine

Cette synthèse se déroule en deux étapes. Dans un premier temps, nous avons réalisé la synthèse du 5-bromonicotinamide **2** (Schéma 47). L'acide 5-bromonicotinique **1** commercial est porté au reflux du chlorure de thionyle pour donner son chlorure d'acyle non isolé. Puis une condensation d'ammoniac dans le dichloroéthane, à basse température, conduit à la formation de l'amide **2** avec un rendement de 88%.

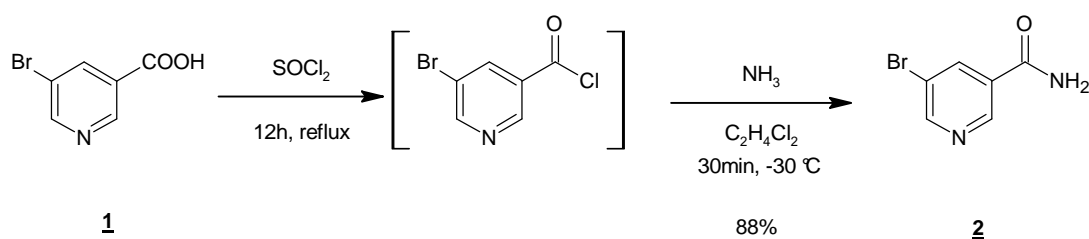


Schéma 47

Dans un deuxième temps, nous avons réalisé le réarrangement d'Hofmann. Pour obtenir la 3-amino-5-bromopyridine **3**, le 5-bromonicotinamide **2** est placé en milieu alcalin à $80\text{ }^\circ\text{C}$ avec du dibrome et fournit le produit attendu avec un rendement de 70% (Schéma 48).

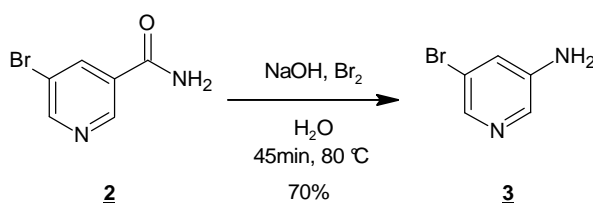


Schéma 48

Pour cette réaction le mécanisme suivant a été décrit (Schéma 49).¹²⁵ Tout d'abord, le dibrome en présence d'hydroxyde de sodium va rapidement se transformer en hypobromite de sodium générateur de brome positif. Ensuite, celui-ci va permettre une *N*-bromation de l'amide qui grâce à une déprotonation va libérer de l'eau puis, sous forme de bromure de sodium, le brome préalablement fixé. On obtient donc un acylnitrène qui, à l'aide d'une migration du groupement R^- , va conduire à l'isocyanate correspondant. Ce dernier est ensuite hydrolysé pour donner l'amine attendue.

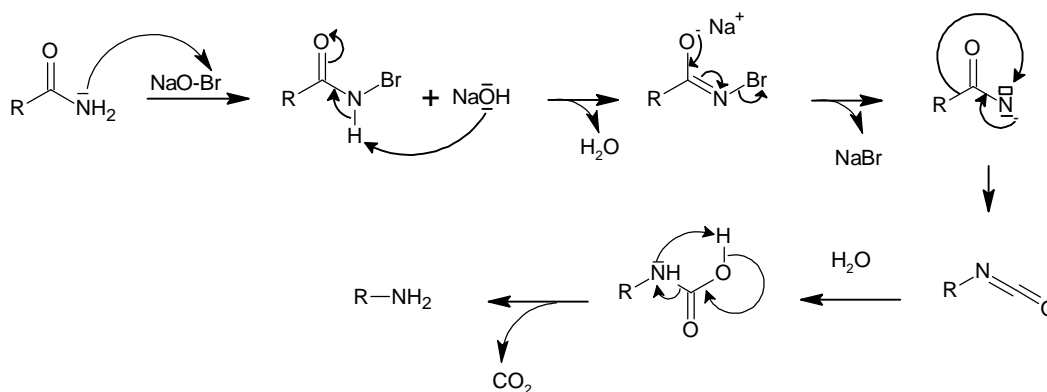


Schéma 49

IV.2.2.2. Synthèse des 2-[(5-arylpyridin-3-yl)amino]but-2-ènedioates de diéthyle

Afin de synthétiser ces dérivés, deux étapes sont nécessaires. La première est la condensation de l'oxalacétate de diéthyle **5** (Schéma 50) sur la 3-amino-5-bromopyridine **3** (Schéma 51), suivie du couplage de Suzuki-Miyaura permettant d'obtenir les dérivés d'arylpyridine **7-9** (Schéma 53).

Il se trouve que l'oxalacétate de diéthyle **5** n'est commercial que sous forme d'énolate sodique. Nous avons donc réalisé la protonation de cet énolate de sodium par une hydrolyse acide pour récupérer le produit **5** en équilibre tautomérique (Schéma 50).

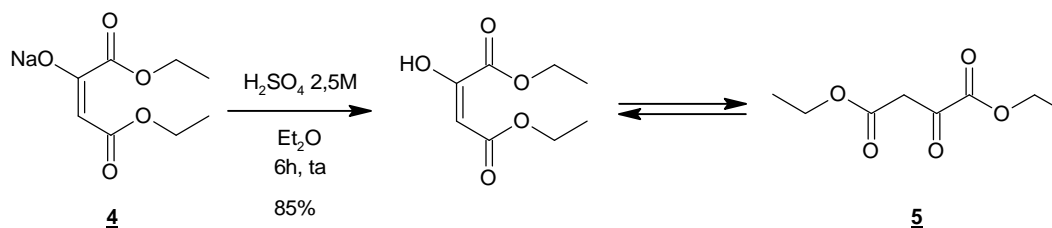


Schéma 50

Ensuite, ce dérivé oxalique a été mis en réaction avec l'amine aromatique **3** dans le toluène en présence du paratoluènesulfonate de pyridinium (PPTS) comme catalyseur. Grâce à ses propriétés acides, ce dernier faciliterait la condensation.¹⁶⁵ Après six heures de reflux, le produit est obtenu avec un rendement de 48% .

¹⁶⁵ P. Y. Bruice *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4802-4808.

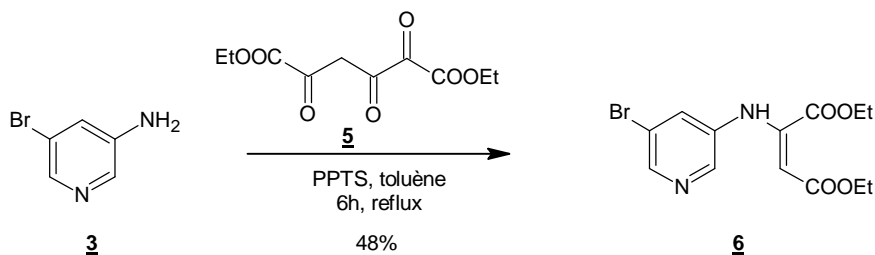


Schéma 51

Le mécanisme réactionnel est le suivant (Schéma 52). L'amine **3** effectue une attaque nucléophile sur l'oxalacétate de diéthyle pour former un hémiaminal. Ensuite, ce composé évolue vers un cation iminium tout en libérant un hydroxyde. Ce dernier va alors déprotonner le carbone en α de l'imine et le produit **6** est obtenu par libération d'une molécule d'eau.

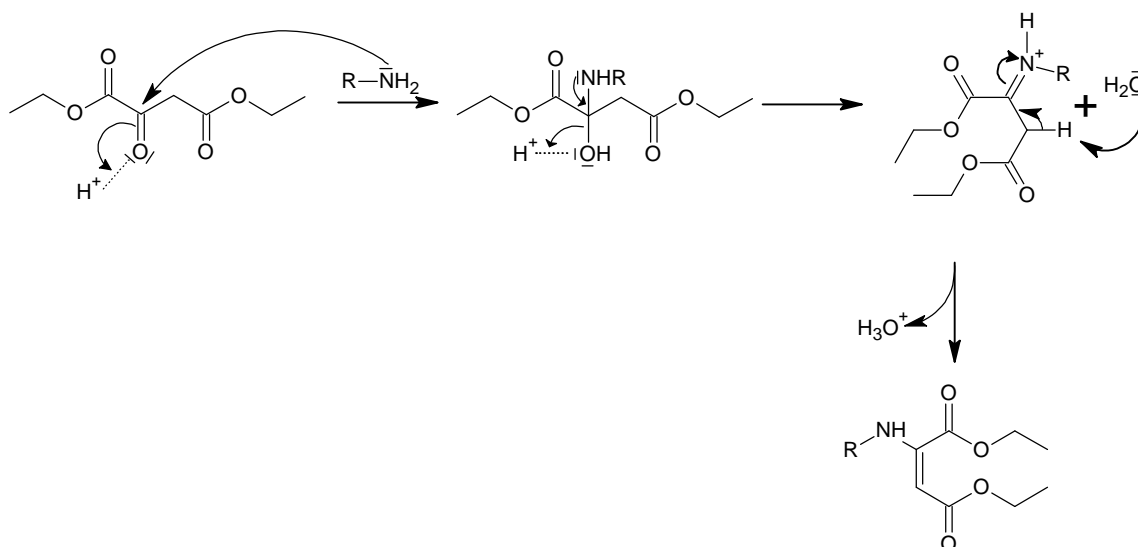


Schéma 52

Le rendement de cette réaction étant plutôt modeste, nous avons essayé de modifier certains paramètres en agissant sur plusieurs étapes de la réaction comme la formation de l'imine ou la déshydratation du composé. De plus, l'oxalacétate de diéthyle étant liquide à température ambiante, nous avons aussi tenté de faire la réaction sans solvant. Malheureusement, aucun de ces changements de conditions expérimentales n'a amélioré la réaction développée initialement (Tableau 12).

Conditions particulières de réaction	Rdt
Aucune	48%
Augmentation de la quantité de PPTS (1 éq au lieu de 0,07 éq)	31%
Utilisation d'un Dean-Stark (Pour éliminer l'eau formée pendant la réaction)	32%
Ajout de sulfate de sodium (Pour capter l'eau formée pendant la réaction)	16%
Réaction sans solvant	35%

Tableau 12

Une fois cette étape de condensation effectuée, nous avons réalisé l'arylation de la bromopyridine **6** grâce au couplage de Suzuki-Miyaura pour obtenir les composés **7-9** (Schéma 53, Tableau 13). Cette réaction, dont nous avons décrit le mécanisme précédemment (Schéma 40, page 92), a fourni les produits attendus avec de bons rendements.

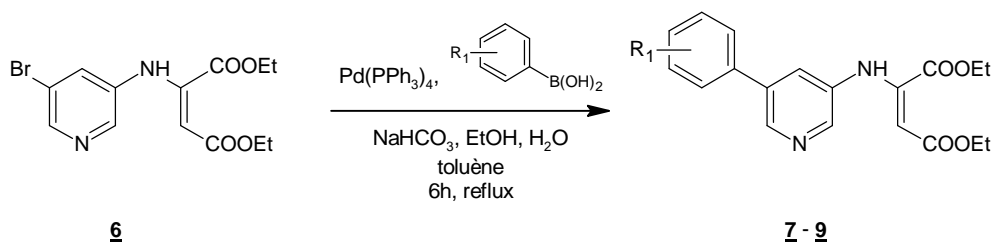


Schéma 53

	R ₁	Rdt
7	H	84%
8	4-OMe	76%
9	3-OMe	83%

Tableau 13

Étant donné le succès de cette arylation, nous avons tenté d'inverser les deux étapes en espérant que la condensation du dérivé de la 3-aminopyridine sur l'oxalacétate de diéthyle s'effectue avec un meilleur rendement que précédemment (Schéma 51). Pour cet essai, le couplage de Suzuki-Miyaura a été réalisé dans les conditions classiques avec l'acide phénylboronique pour donner le composé **10**. Malheureusement, la condensation de ce dernier

avec notre diester **5** s'est avérée encore moins efficace que précédemment puisque le composé **7** désiré n'est obtenu qu'avec un rendement très faible de 6% (Schéma 54).

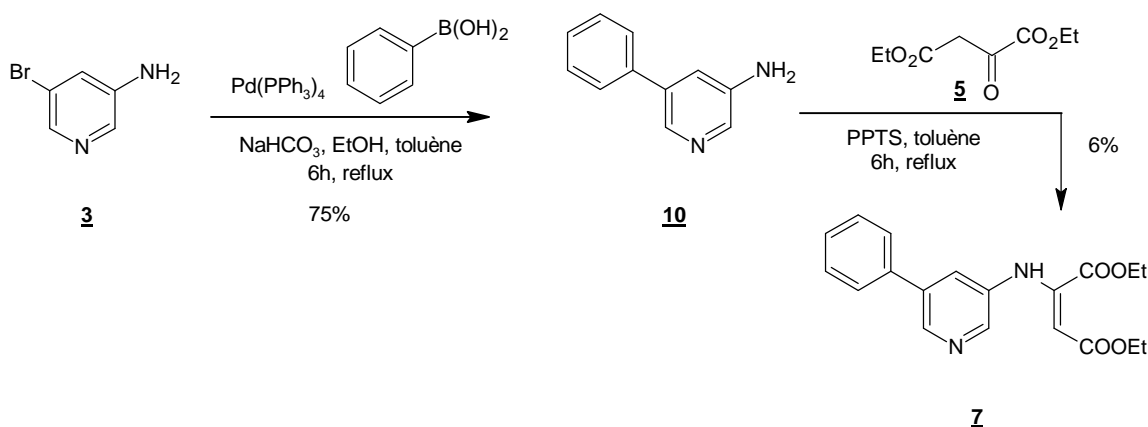


Schéma 54

IV.2.2.3. Synthèse des 4-oxo-7-aryl-1,4-dihydro-1,5-naphtyridine-2-carboxylates d'éthyle

Nous avons entrepris la synthèse de Gould-Jacobs précédemment décrite (Schéma 6, Page 73). Le diester est porté au reflux dans un mélange Downtherm A et, après 45 minutes, les produits de cyclisation **11-13** sont obtenus (Schéma 55, Tableau 14). Le mélange eutectique, Downtherm A, est composé à 70% d'éther de diphenyle et 30% de biphenyle et permet d'avoir un point d'ébullition proche de 250 °C.¹²¹ De plus, il est nécessaire d'introduire suffisamment de ce mélange afin d'obtenir une concentration molaire inférieure ou égale à 0,25 mole par litre. Cela favorisera la cyclisation intramoléculaire plutôt que la polymérisation. Enfin, on peut remarquer que les composés **7-9** peuvent se cycliser au niveau des positions 2 ou 4 de la pyridine. Dans notre cas, un seul régioisomère a été observé. Ceci pourrait s'expliquer par la gêne stérique engendrée par le groupement phényle.

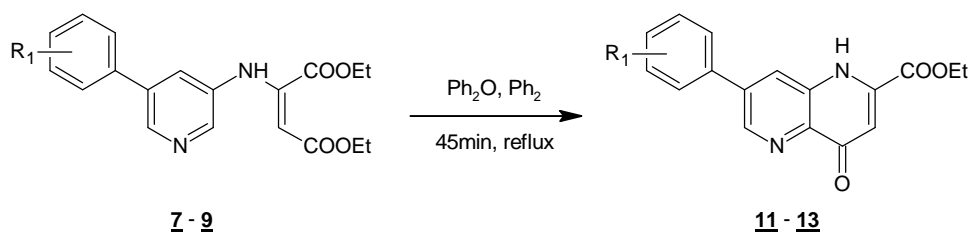


Schéma 55

Réactifs	R ₁	Produits	Rdt
<u>7</u>	H	<u>11</u>	48%
<u>8</u>	4-OMe	<u>12</u>	55%
<u>9</u>	3-OMe	<u>13</u>	48%

Tableau 14

Étant confronté à des rendements plutôt modestes, nous avons réalisé différents essais afin d'optimiser la réaction (Tableau 15). D'abord, nous avons mis en œuvre la même réaction en la soumettant aux irradiations micro-ondes mais elle n'a donné qu'un rendement inférieur. Ensuite, une tentative sans solvant a été effectuée car le composé 7 possède un bas point de fusion, mais le résultat ne fut pas concluant. Enfin, nous avons tenté de faire cette cyclisation de Gould-Jacobs dans le réactif d'Eaton qui est composé de pentoxyde de phosphore en solution dans l'acide méthanesulfonique. Pourtant décrite en série quinoléine,¹⁶⁶ cette dernière tentative s'est malheureusement révélée infructueuse.

Réactif	Solvant	Méthode de chauffage / Réacteur	Temps	Temp.	Rdt
<u>7</u>	Downtherm A	Chauffage classique / Ballon	45 min	250 °C	48%
<u>7</u>	Downtherm A	Micro-ondes / Tube scellé	45 min	250 °C	36%
<u>7</u>	-	Micro-ondes / Tube scellé	45 min	250 °C	0%
<u>7</u>	Réactif d'Eaton	Chauffage classique	45 min	50 °C	0%

Tableau 15

IV.2.2.4. Synthèse des dérivés des 7-aryl-1,5-naphtyridine-2-carboxylates d'éthyle

Nous avons fait le choix d'effectuer cette synthèse en deux étapes. Une chloration des composés 11-13, permettant une aromatisation simultanée de la naphtyridine, est d'abord réalisée (Schéma 56, Tableau 16) puis une déchloration des produits 14-16 obtenus (Schéma 57, Tableau 17).

¹⁶⁶ R. L. Dorow *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, **2006**, 10, 493-499.

Cette première étape de chloration, qui s'opère dans l'oxychlorure de phosphore au reflux et se déroule selon un mécanisme de substitution nucléophile aromatique (Schéma 32, page 88), nous a conduits aux composés **14-16** avec des rendements plutôt divers.

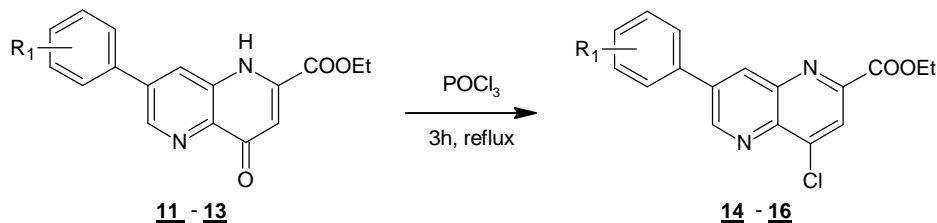


Schéma 56

Réactifs	R ₁	Produits	Rdt
11	H	14	99%
12	4-OMe	15	51%
13	3-OMe	16	69%

Tableau 16

Ensuite, la deuxième étape d'obtention des 1,5-naphtyridine-2-carboxylates d'éthyle a été réalisée grâce à une réduction au palladium en catalyse homogène (Schéma 57, Tableau 17).¹⁵¹ Celle-ci nous a conduits aux produits **17** et **18** avec de bons rendements.



Schéma 57

Réactifs	R ₁	Produits	Rdt
14	H	17	76%
15	4-OMe	18	72%

Tableau 17

Au niveau du cycle catalytique, nous avons supposé le mécanisme suivant (Schéma 58). Classiquement, une addition oxydante de l'halogénoaryle sur le palladium (0) initie le processus. Ensuite, le formiate de sodium vient se coordonner au métal et il va se lier au palladium (II) qui libère l'halogène. Il s'en suit une β -élimination avec libération de

dioxyde de carbone. On se retrouve alors avec un palladium (II) lié à un hydrogène ainsi qu'au groupement aryle. Enfin, l'élimination réductrice s'opère, et les deux ligands libérés au départ reviennent se coordonner au palladium (0).

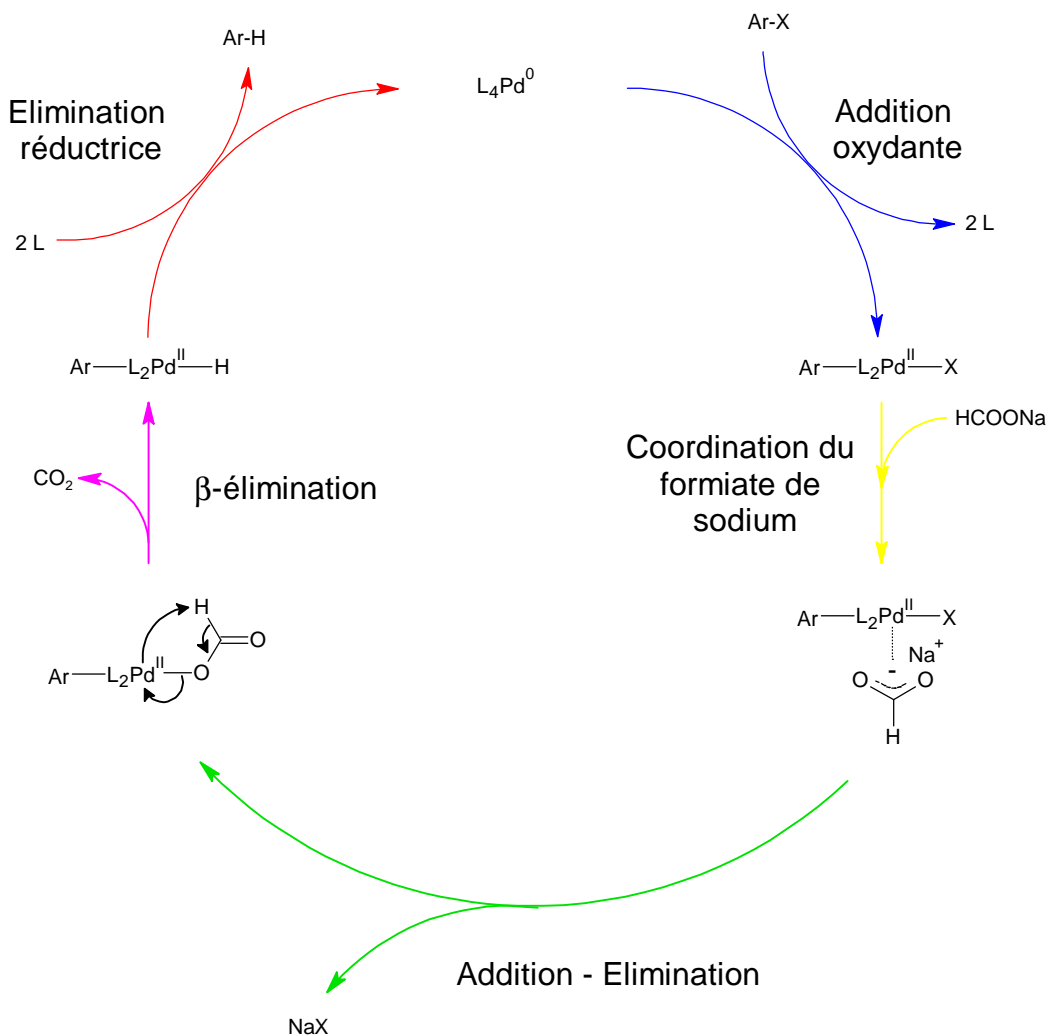


Schéma 58

Généralement, les molécules inhibitrices de kinases présentent dans leur squelette un groupement censé améliorer leur affinité pour les milieux aqueux. Nous avons donc décidé de profiter du chlore en position 4 de la 1,5-naphtyridine de mettre en place un groupement morpholine susceptible d'augmenter l'hydrophilie de nos composés.

Les composés **15** et **16** ont alors été mis en réaction avec de la morpholine dans le toluène pour conduire respectivement aux produits **19** et **20** (Schéma 59, Tableau 18). Cette fonctionnalisation se déroule selon un mécanisme classique de substitution nucléophile et offre un rendement de 59%.

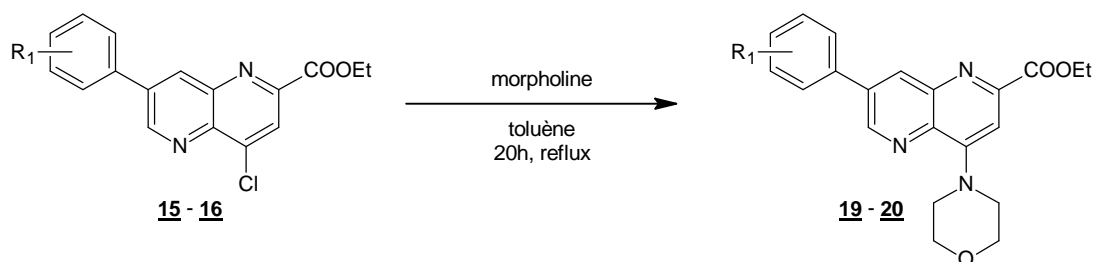


Schéma 59

Réactifs	R ₁	Produits	Rdt
<u>15</u>	4-OMe	<u>19</u>	59%
<u>16</u>	3-OMe	<u>20</u>	59%

Tableau 18

IV.2.2.5. Synthèse des dérivés des 1,5-naphtyridin-2-amides

Pour synthétiser ces dérivés des 1,5-naphtyridin-2-amides, deux méthodes sont envisageables à partir de l'ester **I** (Schéma 60). Une saponification du composé **I** afin d'obtenir l'acide carboxylique **II** correspondant sera d'abord mise en œuvre (voie A1). Ce dernier sera ensuite engagé dans une amidification pour obtenir l'amide **III**. La voie A2, plus directe, consistera à réaliser une aminolyse de l'ester **I** afin d'accéder au produit **III** attendu.

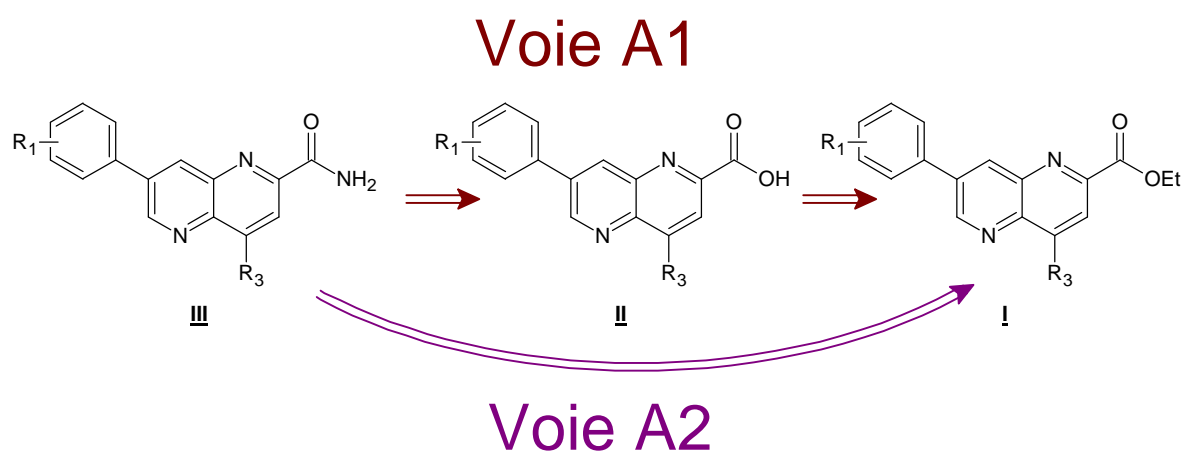
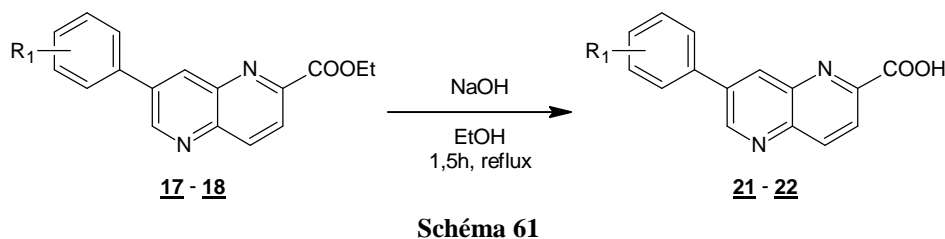


Schéma 60

IV.2.2.5.1. Synthèse des dérivés des 1,5-naphtyridin-2-amides *via* l'acide carboxylique (Voie A1)

Dans un premier temps, nous avons donc synthétisé les acides carboxyliques **21** et **22** à partir de leurs esters correspondants (Schéma 61, Tableau 19). Classiquement, cette réaction de saponification a été effectuée avec de l'hydroxyde de sodium dans l'éthanol au reflux et elle a fourni les produits attendus de manière quantitative.



Réactifs	R ₁	Produits	Rdt
17	H	21	Quantitatif
18	4-OMe	22	Quantitatif

Tableau 19

Ensuite, nous avons tenté de transformer **21** en amide (Schéma 62, Tableau 20) par une méthode classique de formation de chlorure d'acyle à l'aide de chlorure de thionyle suivie par une condensation d'ammoniac gazeux. Malheureusement, cette réaction ne nous a pas fourni l'amide souhaité. Nous avons alors entrepris de réaliser l'azoture d'acyle qui nous aurait permis par la suite d'avoir accès à l'amine *via* un réarrangement de Curtius. Cependant, la réaction n'a pas fonctionné et seule la dégradation du composé **21** a été observée.

Ces deux résultats nous ont alors conduits à vérifier la formation effective du chlorure d'acyle. Nous avons donc effectué une réaction d'éthanololyse de l'intermédiaire formé pour isoler l'ester **17** de manière quasi-quantitative. Ce résultat prouve que le problème provient non pas de la formation du chlorure d'acyle mais de l'étape finale d'addition-élimination en présence d'ammoniac ou d'azoture de sodium.

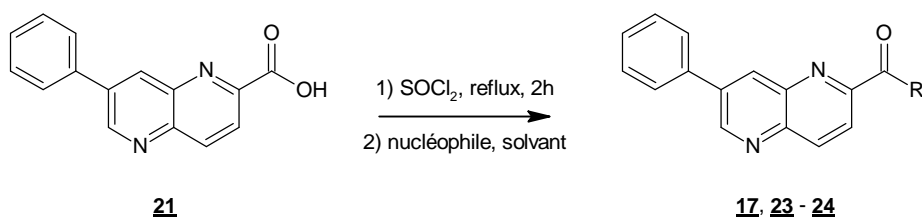


Schéma 62

Réactifs	Nucléophiles	Solvants	Tps	Temp.	R	Produits	Rdt
<u>21</u>	NH ₃ gaz	CH ₂ Cl ₂	30min	-30 °C	NH ₂	<u>23</u>	0%
<u>21</u>	NaN ₃	toluène	12h	reflux	N ₃	<u>24</u>	0%
<u>21</u>	EtOH	-	10min	ta	OEt	<u>17</u>	96%

Tableau 20

Étant donné l'échec des réactions sur le composé 21, nous avons choisi d'effectuer l'aminolyse directe des esters 17 et 18 pour accéder à leurs amides correspondants.

IV.2.2.5.2. Synthèse directe des dérivés des 1,5-naphtyridin-2-amides (Voie A2)

Dans un premier temps, nous avons voulu savoir si l'ester 17 pouvait conduire à son amide 23 par simple ajout d'ammoniac gazeux. Nous avons donc tenté cette manipulation dans l'éthanol (Schéma 63) et le produit attendu a été isolé avec un très bon rendement de 93%.

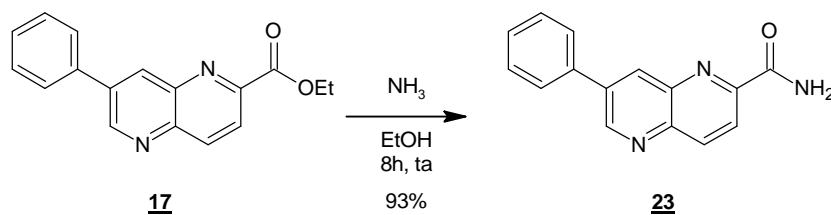
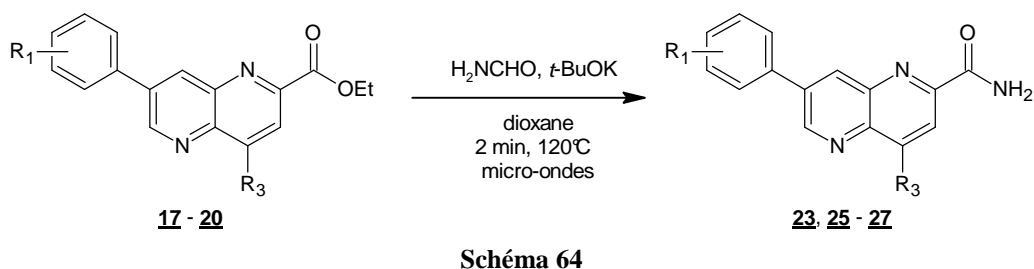


Schéma 63

Dans un deuxième temps, nous avons développé la synthèse de ces amides sous irradiations micro-ondes¹⁶⁷ afin de réduire le temps de synthèse. La réaction se déroule dans le dioxane en présence de formamide ainsi que de *tert*-butanolate de potassium à 120 °C. Nous

¹⁶⁷ F.-Z. Zradni *et al.*, *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 3525 - 3531.

avons obtenu les composés **23,25-27** avec des rendements compris entre 38% et 51% (Schéma 64, Tableau 21).

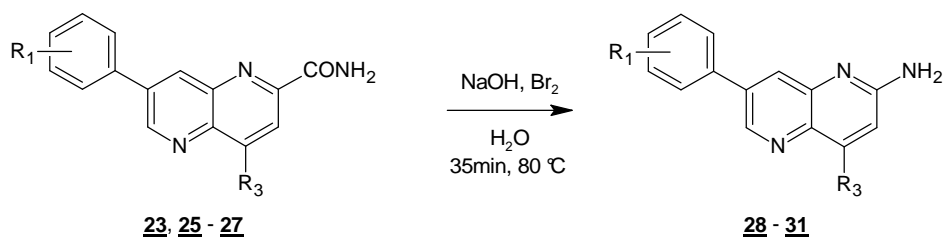


Réactifs	R ₁	R ₃	Produits	Rdt
17	H	H	23	51%
18	4-OMe	H	25	62%
19	4-OMe	morpholin-4-yl	26	40%
20	3-OMe	morpholin-4-yl	27	38%

Tableau 21

IV.2.2.6. Synthèse des 1,5-naphtyridine urées à partir de leurs amides correspondants

Avant de mettre en place l'urée, il faut d'abord remplacer le groupement amide des composés **23, 25-27** par un groupement amine. Pour cela, nous avons fait appel à la dégradation d'Hofmann. Dans un premier temps, elle a été tentée dans des conditions classiques avec de l'hydroxyde de sodium et du dibrome (Schéma 65, Tableau 22). Malheureusement, les rendements obtenus ont été mauvais et les amines **28** et **29** furent difficiles à purifier en raison d'un grand nombre de sous-produits formés. Pour expliquer cela, on pourrait envisager une halogénéation du substituant phényle durant la réaction. On remarquera également que la présence de la morpholine en position 4 de la 1,5-naphtyridine n'a pas permis d'isoler les produits **30** et **31**.



Réactifs	R ₁	R ₃	Produits	Rdt
<u>23</u>	H	H	<u>28</u>	10%
<u>25</u>	4-OMe	H	<u>29</u>	10%
<u>26</u>	4-OMe	morpholin-4-yl	<u>30</u>	0%
<u>27</u>	3-OMe	morpholin-4-yl	<u>31</u>	0%

Tableau 22

Pour éviter cette fonctionnalisation parasite, nous avons envisagé une méthode développée par H. E. Baumgarten et son équipe. Dans les années 60, ils ont réussi à effectuer un réarrangement d'Hofmann sans brome mais avec du tétra-acétate de plomb.¹⁶⁸ Quelques années plus tard,¹⁶⁹ ils proposèrent un mécanisme (Schéma 66) qui démarre avec une substitution nucléophile de l'amide sur le tétra-acétate de plomb avec départ d'un acétate. Ensuite, il se produirait un réarrangement oxydatif conduisant à l'isocyanate. D'après leurs analyses et contrairement à une dégradation d'Hofmann classique, aucun acylnitrène ne se formerait dans le milieu. L'accès à l'isocyanate serait direct.

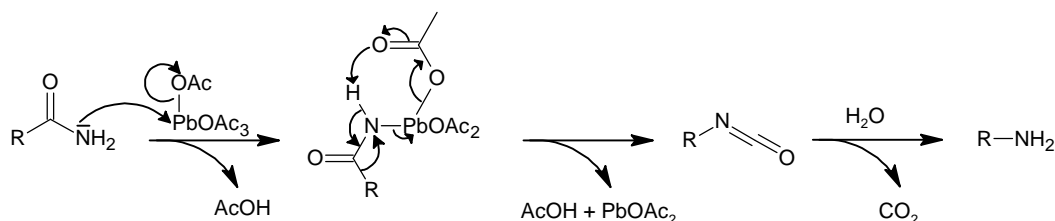


Schéma 66

Ces travaux mentionnent aussi la possibilité d'accéder directement aux urées en remplaçant la dernière étape d'hydrolyse par une condensation d'amine (Schéma 67). Si cette réaction fonctionne sur nos composés, elle fournirait une méthode de choix pour accéder à nos produits finaux.

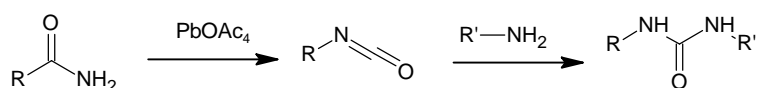


Schéma 67

¹⁶⁸ H. E. Baumgarten *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1141-1142.

¹⁶⁹ H. E. Baumgarten *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 3554-3561.

Nous avons donc effectué les tests sur les composés **23** et **25** en choisissant de condenser de l'éthylamine (Schéma 68, Tableau 23). Malheureusement, les rendements de nos essais ont été à l'image de ceux obtenus précédemment pour la dégradation d'Hofmann. Nous n'avons pas isolé plus de 7% des urées attendues et nous avons principalement récupéré le produit de départ.

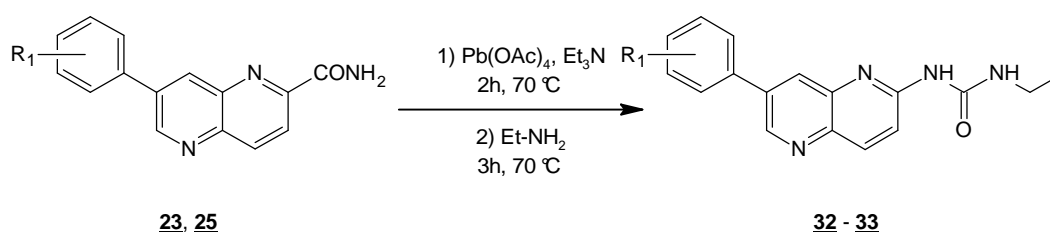


Schéma 68

Réactifs	R ₁	Produits	Rdt
23	H	32	Traces
25	4-OMe	33	7%

Tableau 23

Finalement, nous avons envisagé l'accès aux urées **32** et **33** mais cette fois-ci à partir des amines **28** et **29** (Schéma 69, Tableau 24). Mis en présence de l'isocyanate d'éthyle dans la pyridine, les composés **28** et **29** ont conduit aux produits finaux avec, une fois encore, de très faibles rendements. Ce résultat apparaît cependant peu étonnant car les amines en position ortho d'une pyridine sont connues pour être de mauvais nucléophiles

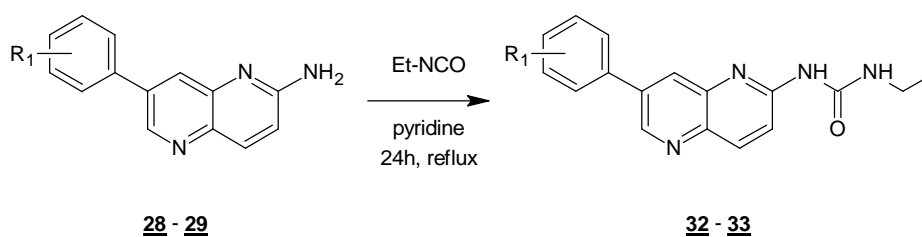


Schéma 69

Réactifs	R ₁	Produits	Rdt
28	H	32	Traces
29	4-OMe	33	10%

Tableau 24

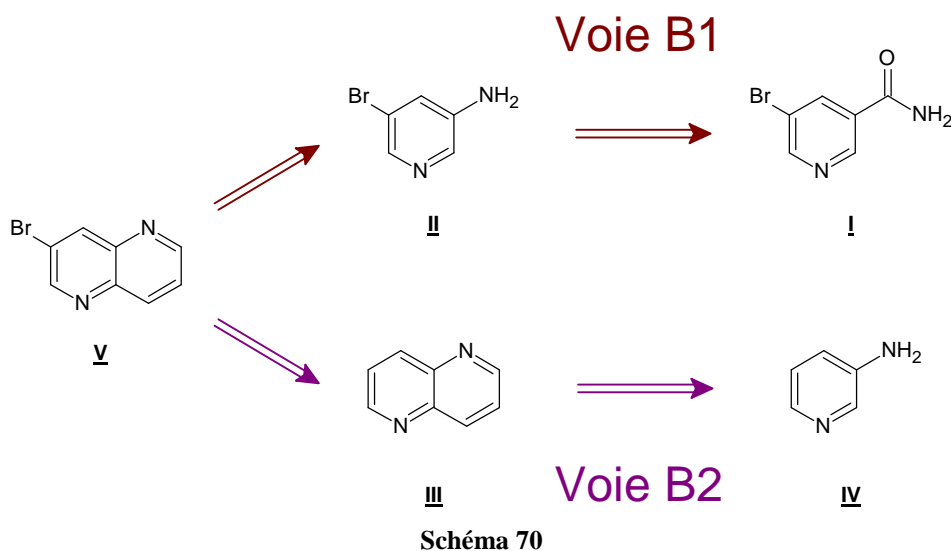
IV.2.2.7. Conclusions

Cette synthèse souffre globalement de rendements moyens ainsi que de deux dernières étapes qui ont une efficacité très mauvaise. De plus, elle pose des difficultés dues à une pharmacomodulation trop précoce. En effet, après l'étape d'arylation qui différencie les molécules, les intermédiaires de synthèse se multiplient. Dans l'optique d'une pharmacomodulation importante, cela devient problématique. A cause de tous ces inconvénients, nous avons été contraints de réorienter notre synthèse afin d'introduire la modulation le plus tard possible dans le schéma réactionnel. Pour cela, nous avons développé un autre schéma réactionnel (voie B) qui devrait combler les carences de la première méthode.

IV.2.3. Synthèse des 1,5-naphtyridine (thio)urées *via* la cyclisation de Skraup (Voie B)

IV.2.3.1. Synthèse de la 3-bromo-1,5-naphtyridine

La synthèse de la 3-bromo-1,5-naphtyridine **V** a été envisagée de deux manières différentes (Schéma 70). Dans une première approche (Voie B1), nous synthétiserons la 3-amino-5-bromopyridine **II** à partir du 5-bromonicotinamide **I** commercial (Paragraphe IV.2.2.1, page 97). Nous effectuerons ensuite la cyclisation de Skraup, précédemment décrite (Paragraphe IV.1.2.1.2.3, page 75), afin d'obtenir **V**. Dans une seconde approche, nous mettrons directement en œuvre la cyclisation de Skraup sur la 3-aminopyridine **IV** afin d'obtenir la 1,5-naphtyridine **III**. Puis, celle-ci sera bromée dans le but d'accéder au produit **V**.



Afin de réaliser la voie B1, la 3-amino-5-bromopyridine **3** a été mise en réaction selon les conditions décrites par F. Gellibert *et al.*⁹⁶ c'est-à-dire avec du glycérol, du *p*-nitrobenzènesulfonate de sodium, du sulfate de fer heptahydraté et de l'acide borique dans un mélange eau/acide sulfurique concentré. Après 24 heures d'agitation à 135 °C et une extraction fastidieuse, la 3-bromo-1,5-naphtyridine **34** a été isolée avec un rendement de 48% (Schéma 71).

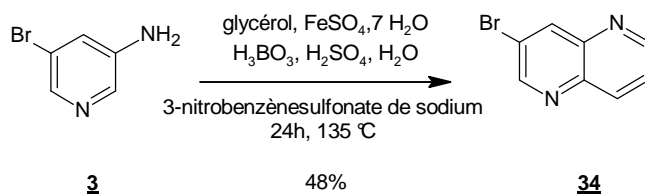


Schéma 71

Pour la voie B2, la 3-aminopyridine commerciale a été cyclisée dans les mêmes conditions de Skraup. Nous avons alors obtenu la 1,5-naphtyridine **36** avec un rendement de 62% (Schéma 72). Ce rendement amélioré confirme bien l'effet désactivant du brome dans cette réaction. Ensuite, nous avons tenté la mono-bromation du bicycle avec du dibrome et de l'acétate de sodium dans l'acide acétique dans les conditions décrites par P. Galatsis⁸². Cela nous a conduits à l'obtention d'un mélange de 3 produits (Schéma 72, Tableau 25) difficilement séparables sur colonne de gel de silice. En effet, les 3,7-dibromo-1,5-naphtyridine **37** et 2,7-dibromo-1,5-naphtyridine **38** ont la même polarité ce qui implique qu'elles ont le même rapport frontal et ne peuvent donc pas être séparées. Leurs proportions ont été déterminées par analyses RMN.

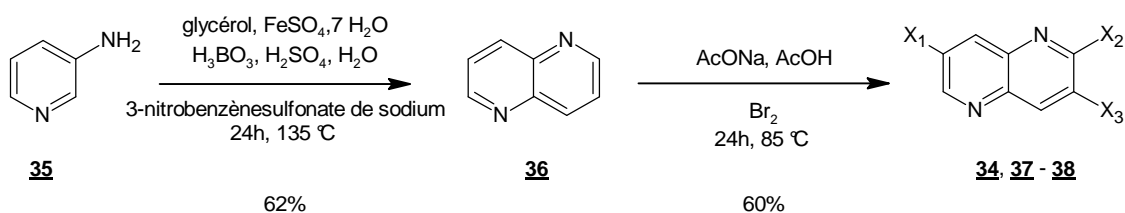


Schéma 72

	X ₁	X ₂	X ₃	Proportions
34	Br	H	H	2/3
37	Br	H	Br	1/9
38	Br	Br	H	2/9

Tableau 25

Par la voie B1, nous avons donc obtenu le composé cible **34** avec un rendement global de 34% pour les deux étapes. Avec la voie B2 le rendement a été de 25%. C'est donc la première voie de synthèse qui sera retenue malgré une cyclisation de Skraup difficile.

IV.2.3.2. Synthèse du 1-oxyde de 7-bromonaphtyridine

Selon les conditions de S. Zhu *et al.*,⁸⁶ la 3-bromo-1,5-naphtyridine **34** a été mise en réaction avec l'acide *m*-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane pour donner les produits **39** et **40** avec un rendement de 80% (Schéma 73). La séparation de ces deux composés a été effectuée par colonne de gel de silice et malgré des éluions très similaires, les deux isomères ont été isolés, le *N*-oxyde **39** étant majoritaire. Ce ratio produit majoritaire/produit minoritaire était attendu car la présence du brome sur le dérivé **34** désactive l'azote 1 du bicyclic pour l'attaque du peracide.

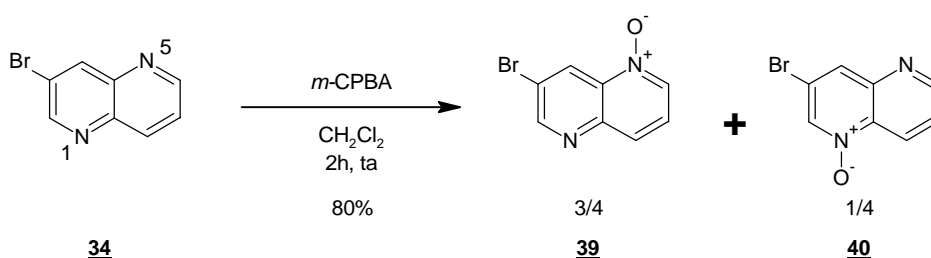
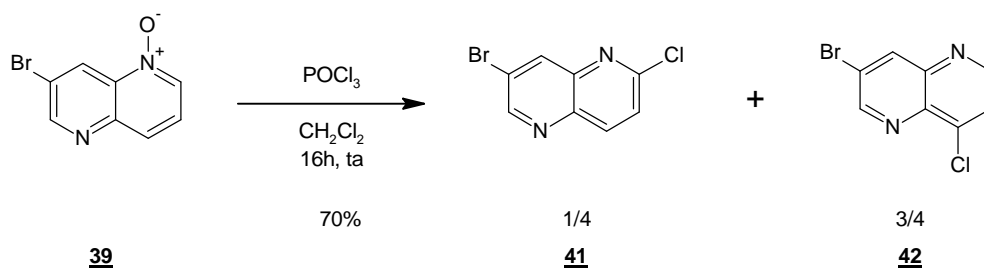


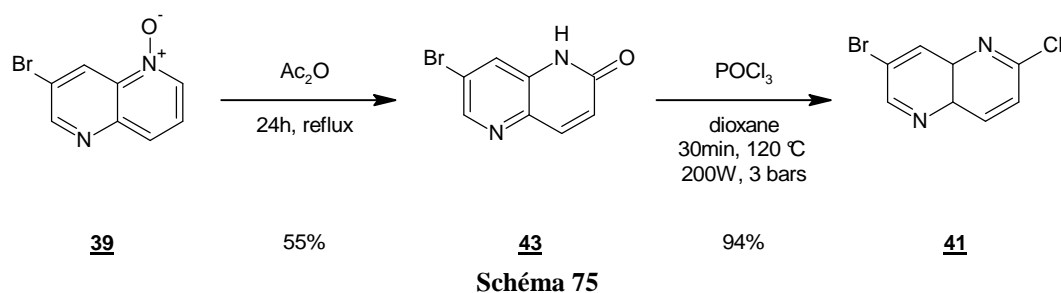
Schéma 73

IV.2.3.3. Synthèse des 7-bromo-1,5-naphtyridinamines

Dans un premier temps, nous voulions réaliser la synthèse de la 7-bromo-1,5-naphtyridin-2-amine. Pour cela, les deux étapes nécessaires étaient la chloration du *N*-oxyde **39** suivie de l'amination du composé obtenu. Nous avons donc mis en œuvre la réaction de Meisenheimer avec de l'oxychlorure de phosphore dans le dichlorométhane pour parvenir au produit **41** attendu (Schéma 74). Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, cette chloration n'est pas sélective (Paragraphe IV.1.2.2.2, page 85) et contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature,¹²⁷ le produit **42**, chloré sur la position 4 de l'hétérocycle, est largement majoritaire. Cette contrainte synthétique nous a conduits à développer les 1,5-naphtyridines 2,7-disubstituées comme initialement prévu mais aussi les 1,5-naphtyridines 4,7-disubstituées dans le but d'étendre la pharmacomodulation autour de ce bicyclic.



Afin de réaliser la chloration sélective du 1-oxyde de 7-bromo-1,5-naphtyridine **39** en position 2, nous avons élaboré une méthode de synthèse à l'aide des travaux réalisés par R. A. VanDahm¹³⁷ et T. N. Glasnov.¹⁷⁰ L'hétérocycle **39** a été placé au reflux de l'anhydride acétique pendant 24 heures. Selon le mécanisme vu précédemment (Paragraphe IV.1.2.2.2, page 86), la 1,5-naphtyridin-2(1H)-one **43** est obtenue avec un rendement de 55%. Celle-ci est ensuite engagée dans une réaction de chloration à l'aide de l'oxychlorure de phosphore dans le dioxane sous irradiations micro-ondes. Après 30 minutes d'irradiations à 200 watts, la 7-bromo-2-chloro-1,5-naphtyridine **41** est obtenue avec un rendement de 94%.



L'amination des choro-1,5-naphtyridines a été développée en s'inspirant des travaux d'Y. Sekiguchi *et al.*¹⁷¹ Nous avons mis les composés **41** et **42** en présence d'ammoniaque dans le dioxane. Après 24 heures de réaction à 160 °C en tube scellé (pression relevée : 10 bars), les amines aromatiques **44** et **45** sont isolées avec de bons rendements et aucune substitution du brome n'est observée (Schéma 76, Tableau 26).

¹⁷⁰ T. N. Glasnov *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 3864-3870.

¹⁷¹ Y. Sekiguchi *et al.*, *brevet*, **2005**, WO2005095357A2.

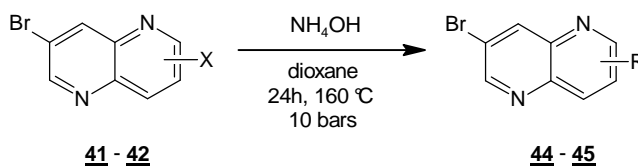


Schéma 76

Réactifs	X	Produits	R	Rdt
<u>41</u>	2-Cl	<u>44</u>	2-NH ₂	80%
<u>42</u>	4-Cl	<u>45</u>	4-NH ₂	76%

Tableau 26

IV.2.3.4. Synthèse des 1,5-naphtyridines finales

IV.2.3.4.1. Synthèse des 1,5-naphtyridine urées finales

IV.2.3.4.1.1. Synthèse des 1,5-naphtyridines urées 2,7-disubstituées

La synthèse des 1,5-naphtyridine urées disubstituées s'effectue à partir des intermédiaires clés que sont les aminobromo-1,5-naphtyridines 44 et 45. D'abord engagées dans la formation de l'urée, elles sont ensuite arylées par l'intermédiaire d'un couplage de Suzuki-Miyaura.

Dans un premier temps, la série des (7-bromo-1,5-naphtyridin-2-yl)urées a été développée en mettant la 7-bromo-1,5-naphtyridin-2-amine 44 en présence d'un isocyanate dans la pyridine. Après deux jours de réaction, en tube scellé à 140 °C, nous avons obtenu l'urée attendue avec un bon rendement (Schéma 77, Tableau 27)

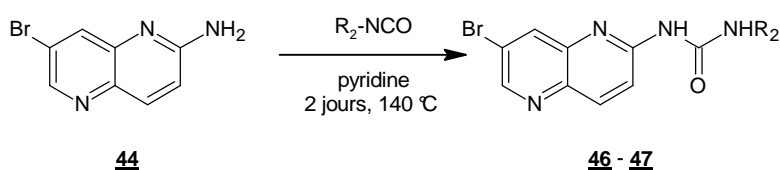


Schéma 77

Produits	R ₂	Rdt
<u>46</u>		77%
<u>47</u>		92%

Tableau 27

Certains isocyanates ne sont pas commercialement disponibles ou sont très onéreux, c'est pourquoi dans un deuxième temps nous avons développé, selon les travaux de R. E. Beevers *et al.*,¹⁷² une seconde méthode au triphosgène afin d'accéder à l'urée.

Comme son nom l'indique, la molécule de triphosgène est génératrice, *in situ*, de trois molécules de phosgène. Donc, étant données la grande toxicité et la grande volatilité de ce dernier, cette alternative cristalline¹⁷³ présente un réel avantage. Le mécanisme réactionnel se divise en deux phases (Schéma 78).¹⁷⁴

L'attaque nucléophile de la triéthylamine sur le triphosgène initie le mécanisme. Celui-ci va ensuite libérer un équivalent de phosgène ainsi qu'un ion chlorure. Puis, ce dernier va attaquer le carbonyle à son tour pour libérer un deuxième équivalent de phosgène. La réaction se réalisant avec trois (ou plus) équivalents de triéthylamine, le phosgène généré dans le milieu va être piégé par la triéthylamine n'ayant pas encore réagi.

L'amino-1,5-naphtyridine attaque ensuite le carbonyle du chlorure de carbamidium préalablement formé en libérant de la triéthylamine. Un chlorure de carbamoyle est alors obtenu et, dans le cas du couplage d'une amine primaire, il va évoluer vers la formation de l'isocyanate *in situ*. Celui-ci est ensuite classiquement mis en présence d'une deuxième amine pour donner l'urée attendue.

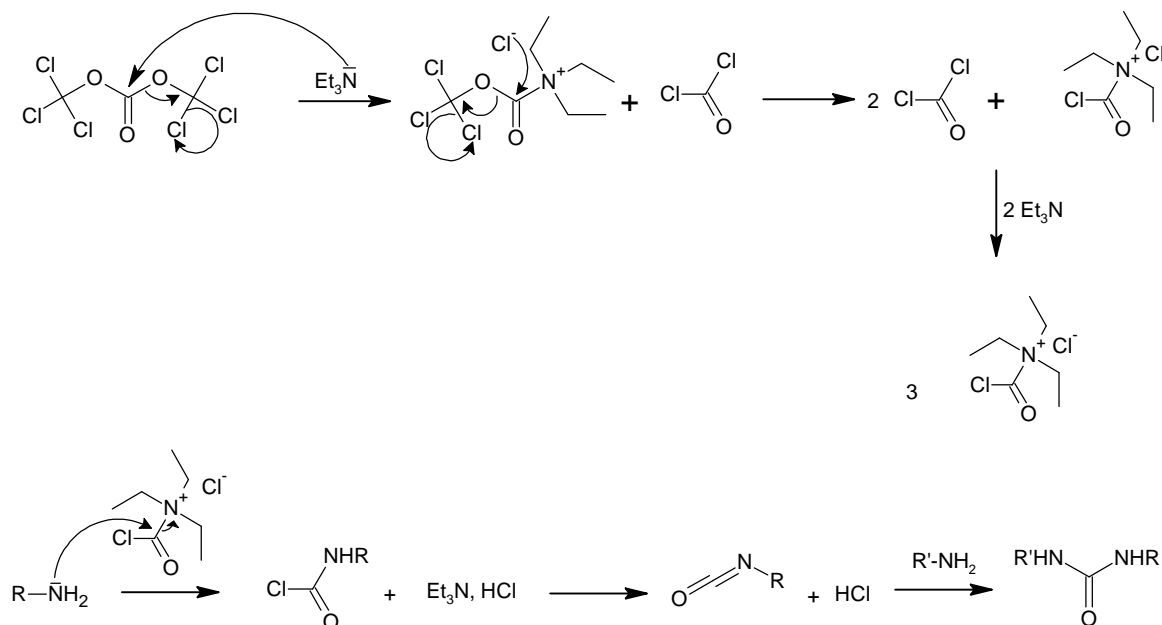


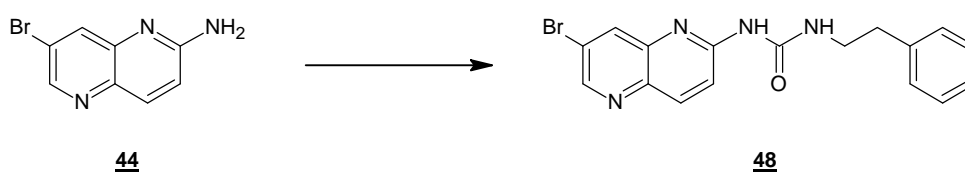
Schéma 78

¹⁷² R. E. Beevers *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 2539-2542.

¹⁷³ H. Eckert *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 894-895.

¹⁷⁴ L. Cotarca *et al.*, *Synthesis*, **1996**, 5, 553-576.

Le composé **44** a donc été mis en réaction avec du triphosgène et de la triéthylamine dans le dichlorométhane. Puis nous avons ajouté de la 2-phényléthylamine pour tenter d'obtenir le produit **48** (Schéma 79, Tableau 28). Malheureusement, en raison de la faible solubilité de la 7-bromo-1,5-naphtyridin-2-amine **44** dans le dichlorométhane, cette réaction n'a pas fonctionné. Nous avons alors entrepris de réaliser cette réaction dans la pyridine, ce qui nous a permis de solubiliser le composé et d'augmenter la température du reflux. De plus, compte-tenu des propriétés nucléophiles de l'azote pyridinique, la triéthylamine a pu être retirée de la réaction. Grâce à ces modifications, nous avons obtenu la *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-2-yl)-*N'*-(2-phényléthyl)urée **48** avec un rendement de 24%.



Réactifs	Conditions	Temp.	Produits	Rdt
44	1) triphosgène, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ 2) 2-phényléthylamine	Reflux	48	Traces
44	1) triphosgène, pyridine 2) 2-phényléthylamine	Reflux	48	24%

Tableau 28

Le couplage de Suzuki-Miyaura a été appliqué selon deux méthodes classiques. La première nous a permis de coupler l'acide 3,4-diméthoxyphénylboronique avec les dérivés bromés **46** et **47** en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et de carbonate de sodium dans un mélange dioxane/eau à 90 °C. Nous avons obtenu les produits **49** et **50** avec un rendement maximal de 43% (Schéma 80, Tableau 29). La deuxième technique a été mise en œuvre afin de développer ces couplages avec un dérivé boronique de type dioxaborolane ou dioxaborinane. Ce procédé est similaire à celui décrit précédemment, seul le système de solvant a été modifié pour un mélange diméthylformamide/eau. Grâce à ce dernier, nous avons obtenu les produits **51** et **52** avec un rendement maximal de 71% (Schéma 80, Tableau 29).

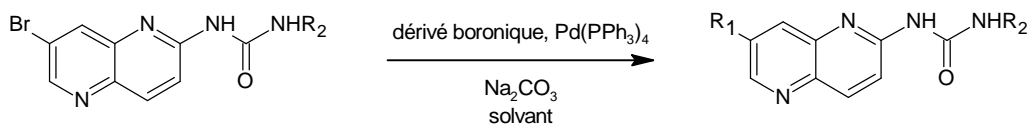


Schéma 80

Réactifs	Produits	R ₁	R ₂	Dérivés boroniques	Solvants	Tps / Temp.	Rdt
<u>46</u>	<u>49</u>			<u>A</u>	dioxane/eau	16h/ 90 °C	43%
<u>47</u>	<u>50</u>			<u>A</u>	dioxane/eau	16h/ 90 °C	35%
<u>47</u>	<u>51</u>			<u>B</u>	DMF/eau	48h/ 90 °C	53%
<u>48</u>	<u>52</u>			<u>C</u>	DMF/eau	48h/ 90 °C	71%

Tableau 29

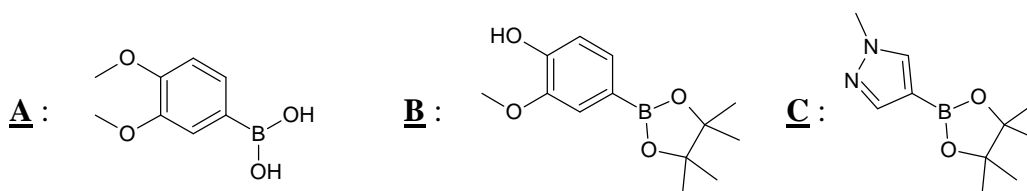


Figure 78

IV.2.3.4.1.2. Synthèse des 1,5-naphtyridines urées 4,7-disubstituées

Comme précédemment, nous avons synthétisé les urées de plusieurs manières. Classiquement, la 7-bromo-1,5-naphtyridin-4-amine 45 a été mise en présence d'un isocyanate dans la pyridine. Cela nous a conduits aux composés 53-56 avec des rendements très divers de 33 à 84% (Schéma 81, Tableau 30).

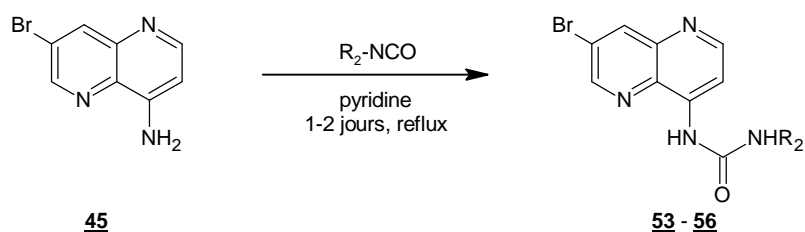


Schéma 81



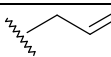
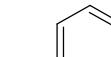
Produits	R ₂	Rdt
<u>53</u>		84%
<u>54</u>		75%
<u>55</u>		51%
<u>56</u>		66%

Tableau 30

Par la méthode au triphosgène, les produits 57-60 sont isolés avec des rendements variés de 52 à 70 % tandis que le composé 61 n'a pu être purifié. En effet, un des sous-produits de cette étape est une urée formée par la double addition de l'amine R₂-NH₂ sur le triphosgène. Dans le cas de l'obtention de la *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-(2,2,2-trifluoroéthyl)urée 61, le sous-produit n'a pas pu être séparé du produit attendu sur colonne de gel de silice. La synthèse de la (difluorocyclopropyl)urée 62 est restée sans résultat, la dégradation du milieu réactionnel est observée.

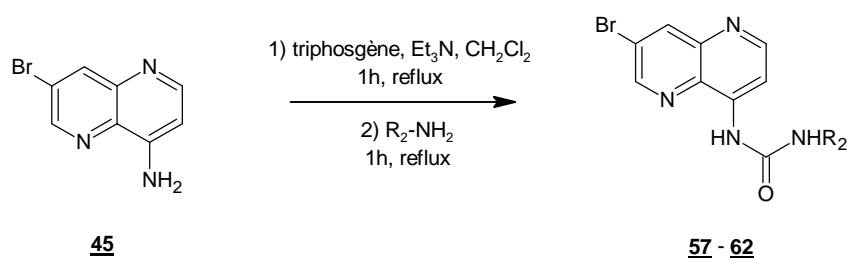


Schéma 82

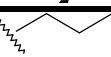
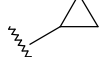

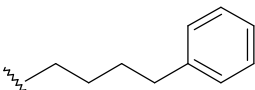
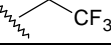

Produits	R ₂	Rdt
<u>57</u>		52%
<u>58</u>		65%
<u>59</u>		70%
<u>60</u>		60%
<u>61</u>		brut
<u>62</u>		0%

Tableau 31

Le couplage de Suzuki-Miyaura sur les intermédiaires halogénonaphtyridine urées a conduit aux composés **63-79** avec des rendements globalement moyens compris entre 17% et 71% (Schéma 83, Tableau 32).

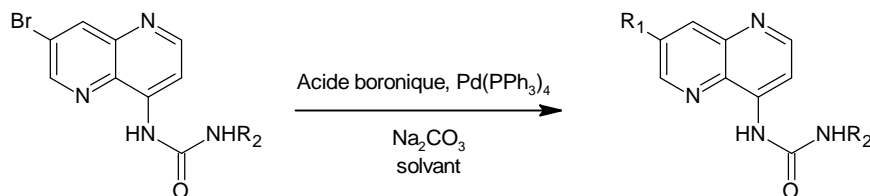


Schéma 83

Réactifs	Produit	R ₁	R ₂	Dérivé boronique	Solvant	Tps / Temp.	Rdt
53	63			A	dioxane/eau	16h/ 90 °C	67%
53	64			B	DMF/eau	84h/ 75 °C	47%
53	65			C	DMF/eau	16h/ 80 °C	20%
53	66			D	DMF/eau	16h/ 80 °C	52%
53	67			E	DMF/eau	5h/ 80 °C	56%
61	68			E	DMF/eau	16h/ 80 °C	63%*
57	69			E	DMF/eau	16h/ 80 °C	70%
54	70			A	toluène/eau	16h/ reflux	52%
54	71			B	DMF/eau	48h/ 90 °C	62%

<u>54</u>	<u>72</u>			<u>C</u>	DMF/eau	16h/ 80 °C	41%
<u>54</u>	<u>73</u>			<u>E</u>	DMF/eau	16h/ 80 °C	52%
<u>55</u>	<u>74</u>			<u>D</u>	DMF/eau	16h/ 80 °C	0%
<u>58</u>	<u>75</u>			<u>B</u>	DMF/eau	48h/ 90 °C	17%
<u>58</u>	<u>76</u>			<u>E</u>	DMF/eau	16h/ 80 °C	58%
<u>59</u>	<u>77</u>			<u>E</u>	DMF/eau	16h/ 80 °C	53%
<u>56</u>	<u>78</u>			<u>E</u>	DMF/eau	16h/ 80 °C	33%
<u>60</u>	<u>79</u>			<u>E</u>	DMF/eau	16h/ 80 °C	71%

Tableau 32

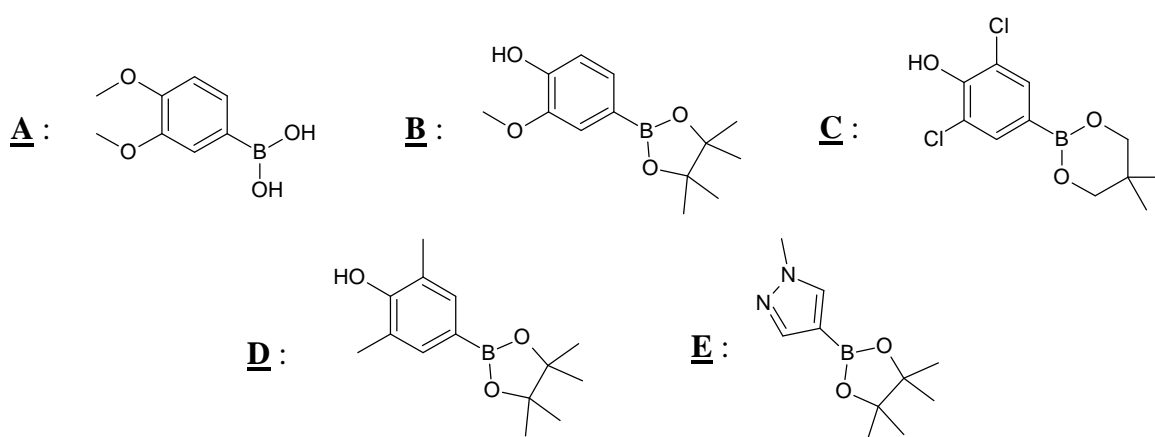


Figure 79

* : Rendement sur deux étapes car le réactif de départ n'a pas pu être purifié.

En ce qui concerne la réaction avec l'allylurée **55**, seule une légère dégradation du réactif a été observée mais nous avons principalement récupéré le produit de départ au lieu d'obtenir la *N*-allyl-*N'*-[7-(4-hydroxy-3,5-diméthylphényl)-1,5-naphtyridin-4yl]urée **74**.

Le composé **65** a été isolé avec un faible rendement car il a été très difficile de l'extraire de la phase aqueuse. En effet, grâce à une simulation de la distribution des espèces cationiques, anioniques et neutres en fonction du pH avec le logiciel MarvinSketch[®] de ChemAxon (Figure 80), nous avons pu nous apercevoir qu'à pH=7 la partie phénolique du composé est déprotonnée (entité 5) et à pH=3, c'est un des azotes du cycle qui se protonne (entité 2 et 3). La fenêtre de pH pour l'extraction de la *N*-[7-(3,5-dichloro-4-hydroxyphényl)-1,5-naphtyridin-4yl] *N'*-éthylurée étant réduite, cela explique le rendement de 20%.

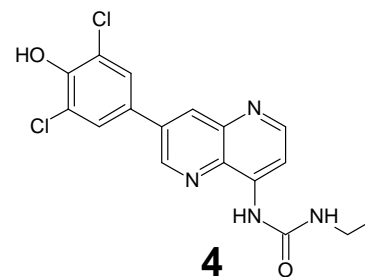
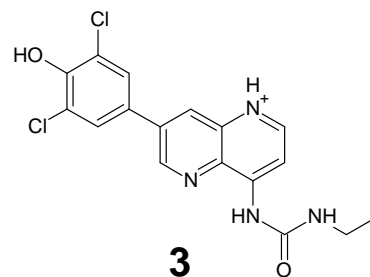
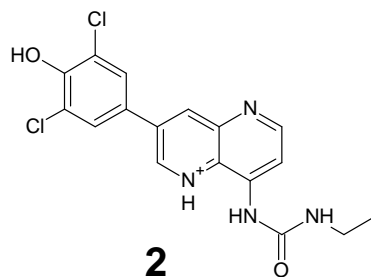
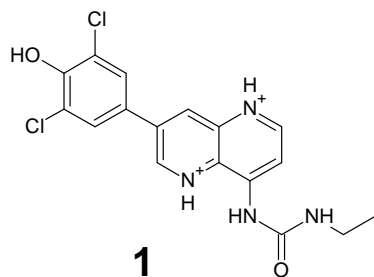
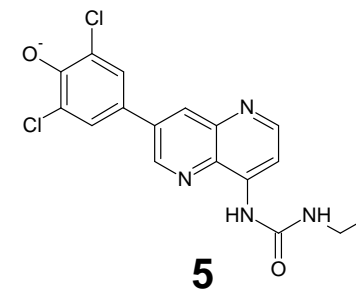
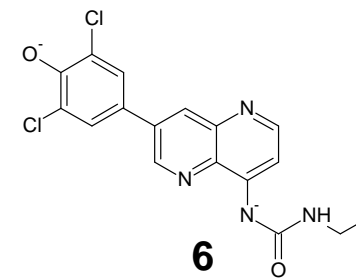
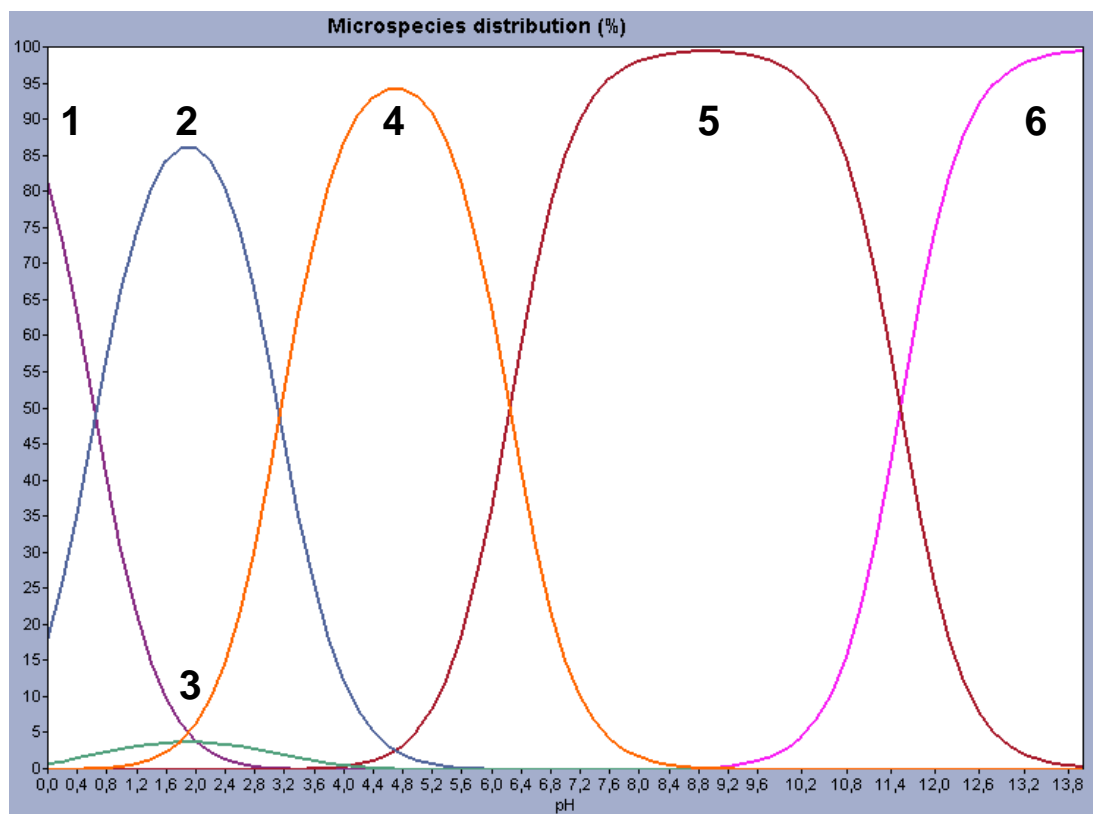


Figure 80

IV.2.3.4.2. Synthèse des 1,5-naphtyridine thiourées finales

Dans un premier temps, nous avons voulu synthétiser les dérivés thiouréiques de la même manière que les dérivés uréiques. Classiquement nous avons effectué la condensation du cyclopropylisothiocyanate sur la naphtyridinamine **44**, dans la pyridine en tube scellé. Cela nous a conduits au produit **80** avec un rendement respectif de 58%.

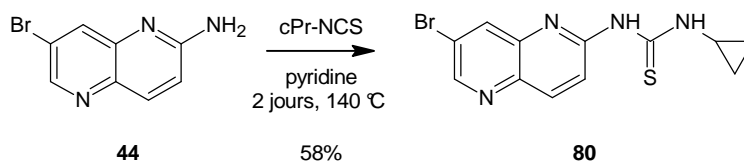


Schéma 84

Ensuite, nous avons tenté le couplage de Suzuki sur ce composé. Malheureusement aucune réaction n'a eu lieu (Schéma 85). Cela peut s'expliquer par la présence de l'atome de soufre qui en raison de sa forte affinité pour le palladium empêche la réaction de se dérouler.¹⁷⁵

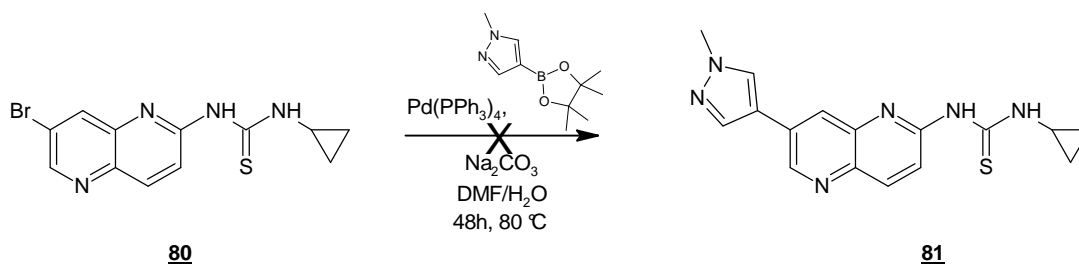
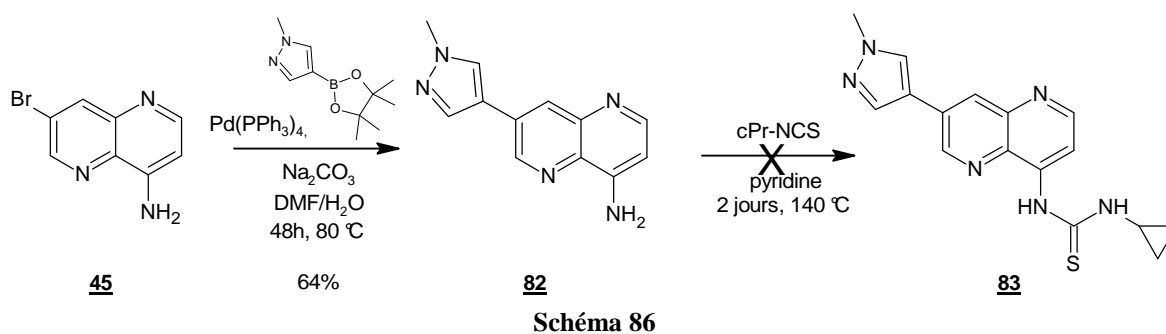


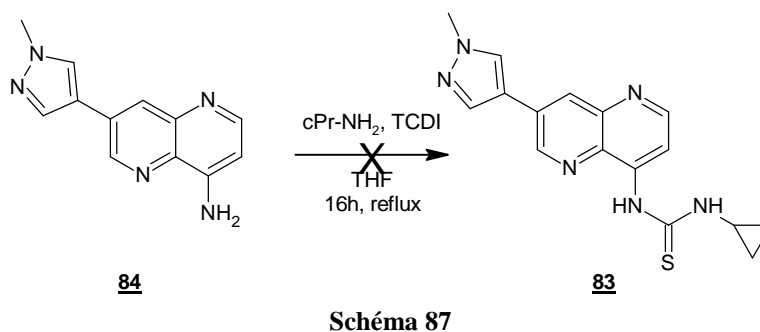
Schéma 85

Nous avons alors entrepris d'inverser les deux étapes sur les dérivés 4,7-disubstitués. Le composé **45** a été mis en réaction avec du tetrakis(triphénylphosphine)palladium, du 1-méthyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole, et du carbonate de sodium dans un mélange diméthylformamide/eau à 80 °C. Le produit **82** a été obtenu avec un rendement de 64 %. Ensuite, nous avons effectué la condensation du cyclopropylisothiocyanate sur la 7-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-amine **82** dans la pyridine à 140 °C (Schéma 86). Malheureusement, cela ne nous a pas conduits au composé **81** attendu. Seule la dégradation a été observée et notamment de la formation de *N-N'*-dicyclopropylthiourée.

¹⁷⁵ L. L. Hegedus *et al.*, *Catalyst Poisoning*, Ed. Dekker, **1984**.

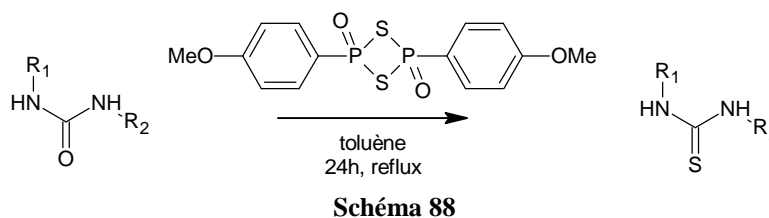


Enfin, la formation de la thiourée à partir de l'amine a été tentée avec le thiocarbodiimidazole (TCDI) et la cyclopropylamine dans le tétrahydrofur conformément aux travaux de X.-J. Wang *et al.* (Schéma 87).¹⁷⁶ Malheureusement la réaction n'a pas eu lieu, seuls le produit de départ et des produits de dégradation ont été récupérés.



IV.2.4. Conclusion

En conclusion, un accès complet aux dérivés 1,5-naphtyridines urées a pu être développé cependant, la synthèse des analogues thiourées n'a pas pu être réalisée. Il pourrait alors être intéressant d'envisager les transformations des urées finales obtenues en thiourées avec le réactif de Lawesson selon la méthode développée par P. Zhang *et al.* (Schéma 88).¹⁷⁷



¹⁷⁶ X.-J. Wang *et al.*, *Synlett*, **2004**, 15, 2800-2802.

¹⁷⁷ P. Zhang *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 6556-6564.

V Étude et résultats pharmacologiques

V.1. Test sur kinases recombinantes

V.1.1. Protocole

La quantification de l'activité des kinases a été réalisée avec le kit de détection AlphaScreen Protein-AL de Perkin Elmer. Les composés ont été testés à dix concentrations différentes entre 3,6 nM et 100 µM sur des kinases recombinantes fournies par Millipore ou ProQinase. Chaque kinase a été mise en présence de son substrat, de 10 µM d'ATP et du composé testé pour être incubée pendant une heure sur une plaque 384-puits dans des volumes de 15 µL. Puis, la réaction est stoppée par l'ajout de 10 µL d'ALPHA-Beadmix. Le lendemain matin, l'analyse est réalisée par un lecteur Envision de chez Perkin Elmer. Les valeurs de CI_{50} sont calculées en utilisant le logiciel Graph Pad Prism.

Ces tests ont été réalisés sur 9 types de kinases recombinantes :

- c-Raf_Erk : Ensemble des STK impliquant la voie des MAP kinases. (Paragraphe II.2.2.1, page 45).
- Erk : STK impliquée dans la voie des MAP kinases. Elle est activée par Mek et phosphoryle plusieurs substrats responsables de la prolifération cellulaire ou de son apoptose (Paragraphe II.2.2.1, page 45).
- HIPK1 : STK possédant des interactions avec le gène suppresseur de tumeur p53.¹⁷⁸
- Aurora A : STK impliquée dans la maturation des centrosomes (Paragraphe II.3.1, page 55).
- Pim1 : STK impliquée dans les activations régulant la transcription (c-Myc)¹⁷⁹ et le cycle cellulaire (Phosphatase Cdc25A).¹⁸⁰ Elle semblerait être activée par des récepteurs de la famille des VEGFR.¹⁸¹
- c-Abl : STK impliquée dans la genèse du chromosome de Philadelphie engendrant les leucémies myéloïdes chroniques (Paragraphe II.1, page 32).

¹⁷⁸ S. Kondo *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2003**, 100, 5431-5436.

¹⁷⁹ Z. Wang *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, **2002**, 1593, 45-55.

¹⁸⁰ T. Mochizuki *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1999**, 274, 18659-18666.

¹⁸¹ K.-T. Kim *et al.*, *Blood*, **2005**, 105, 1759-1767.

- TrkA : RTK de la famille des NGFR. Il interagit avec la protéine Grb2¹⁸² responsable de l'activation de Ras.
- Yes : STK de la famille de kinase Src. Elle est activée par un récepteur transmembranaire et s'associe Jak2¹⁸³ pour enclencher des réponses immunitaires.

V.1.2. Résultats et discussion

Afin d'optimiser la compréhension de cette partie, nous vous conseillons de déplier la page 241 répertoriant les structures des produits finaux.

A la lumière des résultats (Tableau 33), on peut s'apercevoir que les composés 2,7-disubstitués **33**, **49-52** ont une activité inhibitrice pour la MAP kinase Erk allant jusqu'au nanomolaire sans avoir, hormis les composés **49** et **52**, d'activité sur d'autres kinases testées. Ce résultat nous laisse penser que cette série offrirait alors une sélectivité relative par rapport à la cascade des MAP kinases. Le composé **52** obtient d'excellents résultats d'inhibition pour cette cascade ($CI_{50}=8$ nM). Cependant, il inhibe également la kinase Aurora B de manière efficace ($CI_{50}=170$ nM) ce qui ferait de lui un candidat potentiel pour être inhibiteur mutli-cibles. Une pharmacomodulation plus importante sera nécessaire pour confirmer ces tendances.

¹⁸² J. I. S. MacDonald *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **2000**, 275, 18225-18233.

¹⁸³ D. K. Fuhrer *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1996**, 224, 289-296.

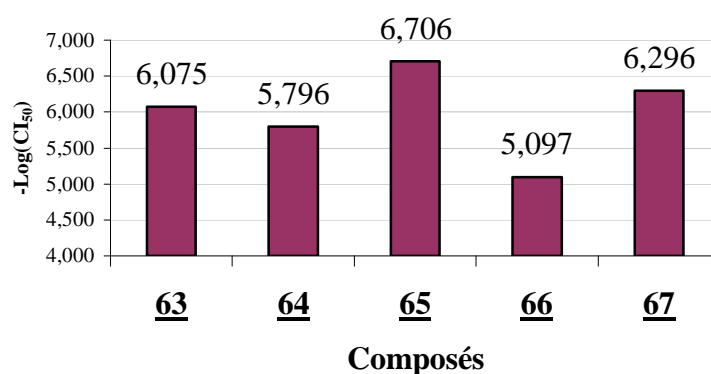
ÉTUDE ET RÉSULTATS PHARMACOLOGIQUES

Composés	cRaf_Erk	Erk	HIPK1	Aurora-A	Aurora-B	Pim1	c-Abl	KDR	TrkA	Yes
33	1,55	1,13	-	-	n.d.	3,71	20,80	-	-	-
49	0,62	0,74	1,36	1,62	n.d.	-	-	-	-	-
50	1,12	1,72	-	-	n.d.	-	-	-	-	-
51	0,34	0,70	-	-	n.d.	-	-	-	-	-
52	0,008	0,73	-	n.d.	0,17	-	-	-	12,67	26,94
63	23,80	-	-	0,84	n.d.	-	-	-	-	-
64	-	-	-	1,60	n.d.	-	-	-	-	-
65	7,85	-	-	0,20	n.d.	2,61	-	-	-	17,30
66	-	-	-	7,99	n.d.	8,48	19,50	-	-	24,30
67	-	-	5,90	0,51	n.d.	-	-	-	-	-
68	27,30	-	-	0,34	n.d.	-	-	-	-	-
69	9,74	-	-	0,16	n.d.	-	-	-	-	-
70	26,90	-	-	2,75	n.d.	-	-	-	-	-
71	-	-	-	5,13	n.d.	-	-	-	-	-
72	11,00	-	-	3,20	n.d.	-	-	-	-	-
73	12,60	-	-	0,61	n.d.	-	-	-	-	-
75	18,10	-	-	0,55	n.d.	-	24,40	-	-	-
76	7,45	-	18,30	0,11	n.d.	-	-	10,00	-	-
77	2,17	-	-	0,32	n.d.	-	-	-	-	-
78	e.c.e.	e.c.e.	e.c.e.	e.c.e.	e.c.e.	e.c.e.	e.c.e.	e.c.e.	e.c.e.	e.c.e.
79	16,94	-	-	n.d.	0,14	-	-	-	-	27,14

Tableau 33 : CI₅₀ en µmol

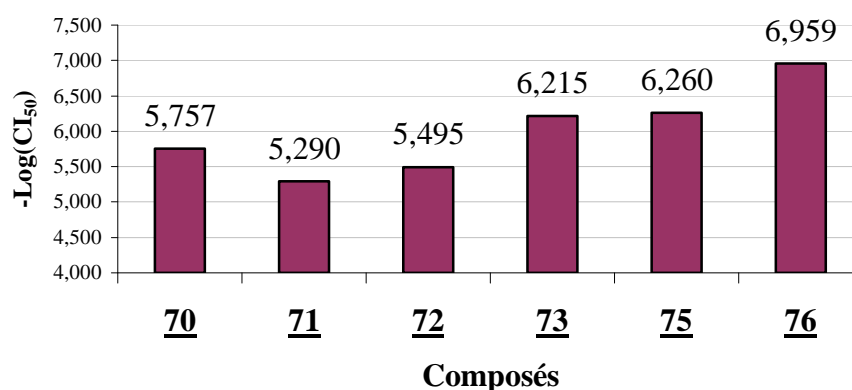
	CI ₅₀ < 1 µmol
	1 µmol < CI ₅₀ < 3 µmol
-	CI ₅₀ > 31,6 µmol

Dans un deuxième temps, nous pouvons remarquer que les composés 4,7-disubstitués s'orientent vers une inhibition sélective de la kinase Aurora A. Dix des 16 composés synthétisés sont actifs au submicromolaire. De tous les composés substitués par le groupement éthylurée en position 4 du bicyclic **63-67**, le composé **65** possède la meilleure activité sur Aurora A (Graphique 2). Cependant, ce produit présente aussi une légère activité sur Pim1 de l'ordre de 3 micromolaires. Pour avoir une activité Aurora A « pure », la substitution en position 7 par un méthylpyrazole apparaît importante comme le montre le composé **67**.



Graphique 2 : Activités sur Aurora A des *N*-(7-aryl-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-éthylurées

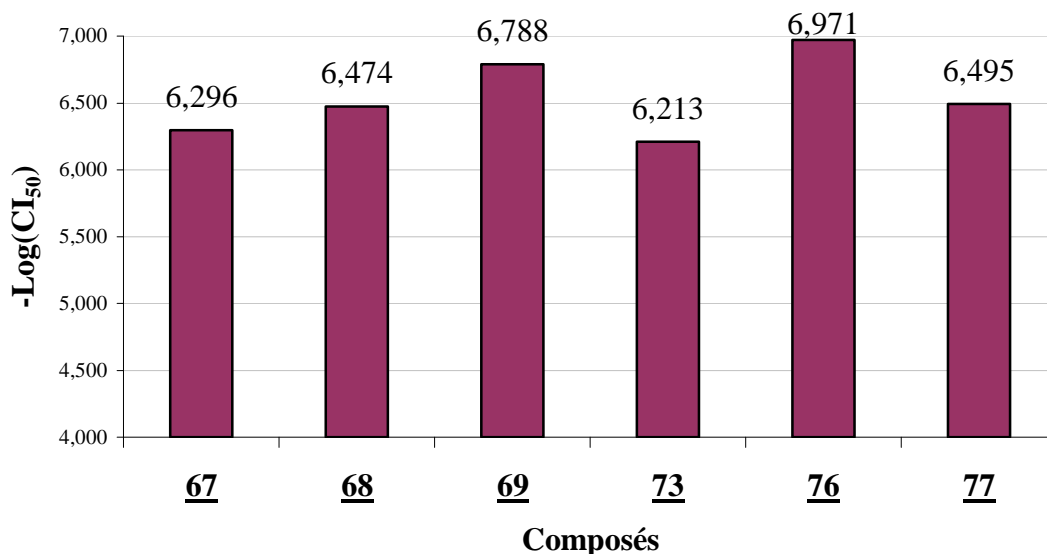
La comparaison des composés portant une *tert*-butylurée en position 4 de la 1,5-naphtyridine (**70-73**) ou les composés portant un groupement cyclopropyle (**75-76**) confirme l'hypothèse précédente (Graphique 3). C'est donc le motif méthylpyrazole en position 7 de la 1,5-naphtyridine qui offre les meilleures activités (**73** et **76**).



Graphique 3 : Activités sur Aurora A des *N*-(7-aryl-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-*tert*-butylurées et *N*-(7-aryl-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-cyclopropylurées

Nous avons donc choisi de conserver le noyau 1-méthylpyrazol-4-yl en position 7 de la 1,5-naphtyridine pour pharmacomoduler l'urée et vérifier l'incidence sur l'activité

Aurora A (Graphique 4). A partir du composé **67**, si la chaîne éthyle de l'urée est fluorée (**68**) ou si cette chaîne est allongée (**69**), l'activité augmente. En revanche, l'introduction d'un groupe alkyle volumineux (**73**) diminue l'activité. L'activité maximale est atteinte quand un petit substituant alkyle cyclique est introduit (**76**). Si ce dernier est agrandi (**77**), l'activité baisse un peu mais reste du même ordre de grandeur. Le composé **79** n'a pas été testé sur Aurora A mais Aurora B et il révèle une bonne activité de 140 nM.



Graphique 4 : Activités sur Aurora A des [7-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]urées

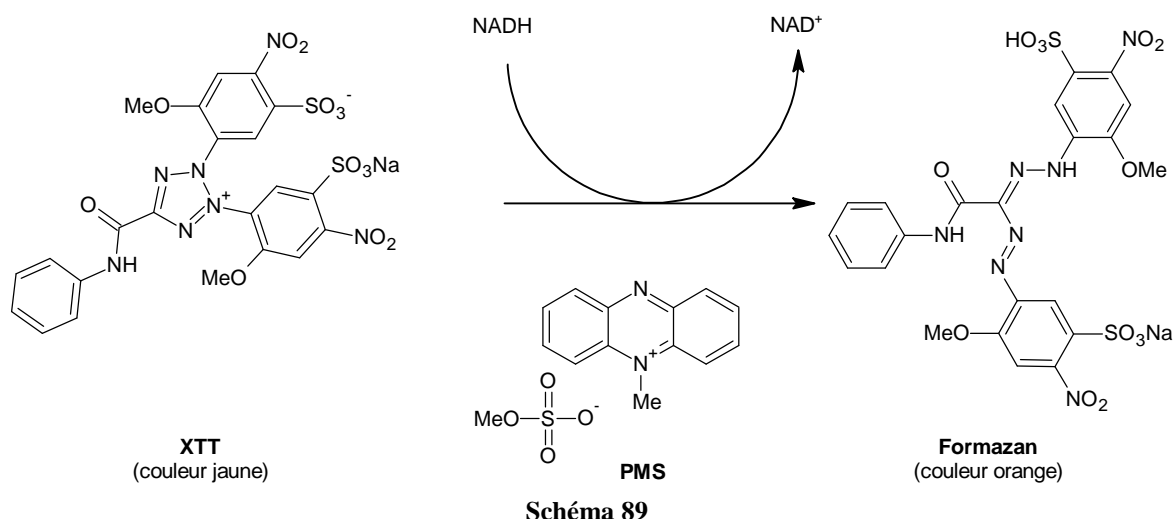
V.2. Test sur lignées cellulaires

V.2.1. Test XTT

V.2.1.1. Principe

Travaillant sur des essais colorimétriques non-radioactifs, Scuderio *et al.*¹⁸⁴ ont réussi à quantifier un nombre de cellules grâce à leur activité mitochondriale. Pour cela, ils ont d'abord introduit le tétrazolium sodique XTT ainsi que de la phénazine méthosulfate (PMS) en milieu intracellulaire puis, le tétrazolium a subi une hydrogénation des mitochondries pour conduire au formazan (Schéma 89). Cela a pour conséquence de faire passer la culture cellulaire du jaune à l'orange.

¹⁸⁴ D. A. Scudiero *et al.*, *Cancer Res.*, **1988**, 48, 4827-4833.



Étant donné que les spectres UV du XTT et du Formazan sont différents, il est possible de mesurer la quantité de Formazan par spectrophotométrie à 490 nm.

Cette transformation dépend de deux paramètres principaux. D'une part, du nombre de cellules et d'autre part, du temps de test. En effet, plus le temps d'incubation est long, plus la métabolisation du XTT en Formazan est importante. Dans le but de pouvoir comparer des données, il est donc très important d'avoir un temps d'incubation fixe pour tous les échantillons testés.

V.2.1.2. Protocole

Les composés sont dissous dans une solution de diméthylsulfoxyde 100% à la concentration de 1 mg/mL. La solution obtenue est alors introduite dans les lignées cellulaires tumorales (fournies par ATCC) afin d'atteindre une concentration globale du composé de 3,16 µg/mL et 0,3% de diméthylsulfoxyde. Après 45 heures d'incubation à 37 °C, sous atmosphère enrichie en dioxyde de carbone à hauteur de 5%, le XTT à une concentration de 1 mg/mL et le PMS à une concentration de 76,6 µg/mL sont introduits pour être incubés pendant 3 heures supplémentaires. Après ce total de 48h d'incubation, l'activité métabolique cellulaire est quantifiée par la mesure de l'absorbance à 490 nm. Les valeurs de CI₅₀ sont calculées en utilisant le logiciel Graph Pad Prism.

V.2.2. Test Alamar Blue

V.2.2.1. Principe

Découvert par B. Page *et al.*,¹⁸⁵ le test Alamar Blue est basé sur une réaction d'oxydo-réduction de la résazurine. Ce composé va servir de témoin de l'activité métabolique cellulaire. En effet, ce colorant bleu non cytotoxique va, sous l'effet d'une réduction cellulaire, être transformé en résorufine qui fluoresce à 590 nm sous l'effet d'une excitation à 530 nm (Schéma 90).¹⁸⁶ La technique consiste donc à mesurer l'intensité de la fluorescence à 590 nm et plus la cellule émettra de fluorescence, moins le composé testé sera inhibiteur.

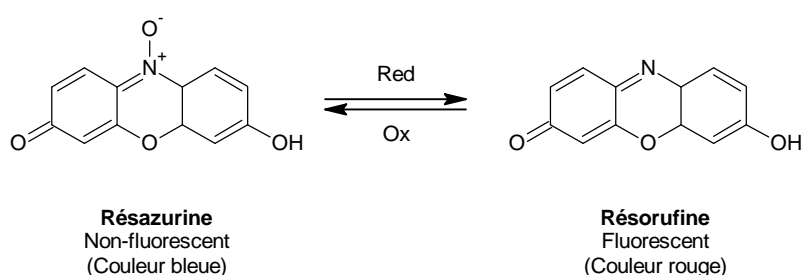


Schéma 90

Comparée au test XTT, cette méthode est moins coûteuse plus facile à mettre en œuvre et elle permet d'être effectuée avec des densités cellulaires plus importantes.¹⁸⁷

V.2.2.2. Protocole

Les composés sont dissous dans du diméthylsulfoxyde pur à 1 mg/mL. Ils sont ensuite ajoutés à la lignée cellulaire tumorale afin d'atteindre une concentration globale du composé de 3,16 µg/mL. Après 45 heures d'incubation à 37 °C, sous atmosphère enrichie en dioxyde de carbone à hauteur de 5%, 15 µL de réactif Alamar Blue sont ajoutés pour 3 heures supplémentaires. Après ce total de 48h d'incubation, l'activité métabolique cellulaire est quantifiée par la mesure de la fluorescence à 590 nm.

¹⁸⁵ B. Page *et al.*, *Int. J. Oncol.*, **1993**, 3, 473-476.

¹⁸⁶ J. O'Brien *et al.*, *Eur. J. Biochem.*, **2000**, 267, 5421-5426.

¹⁸⁷ R. K. Pettit *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2005**, 49, 2612-2617.

V.2.3. Résultats et discussion

Les composés ont été testés sur 7 lignées cellulaires différentes provenant du cancer du sein (MDA-MB468), du cancer du colon (HCT116), du cancer de l'ovaire (SK-OV-3), du cancer de la prostate (PC3), du cancer du système nerveux central (U87MG) et du cancer du poumon non à petites cellules (A549, H460). Ces activités cellulaires restent modérées par rapport aux activités obtenues sur kinases (Tableau 34). Plusieurs hypothèses sont alors à prendre en compte : soit le composé ne peut pas passer la membrane plasmique, dans ce cas de figure il faudra jouer sur les propriétés lipophiles et hydrophiles des molécules ; soit le composé est sujet à l'efflux.

Composés	XTT						Alamar Blue	
	HCT116 (colon)	MDA- MB468 (Seins)	PC3 (Prostate)	A549 (PNPC)	U87MG (SNC)	H460 (PNPC)	SK-OV-3 (Ovaires)	H460 (PNPC)
33	-	-	-	-	-	-	-	-
49	4,365	-	-	-	-	-	4,120	3,280
50	-	-	-	-	-	-	0,800	-
51	4,595	3,890	4,910	14,200	9,685	-	4,880	4,300
52	1,200.	-	-	-	-	-	-	-
63	-	13,200	13,800	-	9,725	8,500	8,835	6,375
64	-	-	-	-	-	12,600	16,020	12,590
65	-	-	-	-	-	-	-	-
66	-	-	-	-	-	8,460	-	-
67	12,300	53,505	19,350	14,600	-	7,710	5,750	4,880
68	-	-	-	-	-	6,900	-	-
69	13,918	10,242	43,540	9,073	-	9,860	-	-
70	-	-	-	-	-	11,960	11,920	11,960
71	-	-	-	-	-	-	-	-
72	-	-	-	-	-	1,780	-	1,780
73	16,700	-	-	-	-	8,735	14,790	8,040
75	12,265	4,590	13,500	21,500	-	6,460	6,350	6,460
76	15,385	7,422	39,395	e.c.e.	e.c.e.	16,670	-	-
77	6,725	7,355	-	-	-	8,180	-	-
78	e.c.e.	e.c.e.	e.c.e.	e.c.e.	e.c.e.	e.c.e.	e.c.e.	e.c.e.
79	-	15,8	-	-	-	-	-	-

Tableau 34 : CI₅₀ en µm

-

CI₅₀ < 10 µmol

Non testé

V.3. Tests ADME¹⁸⁸

Les tests ADME (Absorption, Distribution, Métabolisation et Élimination) sont une étape obligatoire dans le développement d'un médicament. Ils permettent d'améliorer le profil d'une molécule vis-à-vis de la pénétration membranaire, de voir si le composé n'est pas sujet à l'efflux et si il reste stable vis-à-vis des différentes réactions de métabolisation : c'est l'aspect pharmacocinétique.

V.3.1. Test de perméabilité membranaire

V.3.1.1. Principe et méthode

Pour réaliser des expériences de perméabilité membranaire *in vitro*, il existe trois techniques. Les deux premières, PAMPA (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay) et IAM HPLC (Immobilized Artificial Membrane High-Performance Liquid Chromatography) sont des procédés rapides qui rendent compte de la diffusion passive d'un composé. La troisième, appelée Caco-2 en raison de la lignée cellulaire mise en jeu, est un procédé plus lourd à mettre en œuvre. Cependant, ce dernier est plus complet car, en plus de la diffusion passive, il met en jeu l'efflux, la perméabilité para-cellulaire et l'absorption active.

Durant la conception d'un médicament, deux méthodes sont utilisées : une artificielle et la méthode Caco-2. Dans un premier temps, la technique artificielle est utilisée car elle est peu coûteuse, et permet de tester rapidement un grand nombre de composés. Ensuite, les deux méthodes sont utilisées en parallèle, sur un plus petit nombre de composés, afin de déterminer si le produit agit grâce la diffusion passive, l'absorption active ou si il est victime de phénomènes d'efflux (Figure 81).¹⁸⁹ Enfin, dans la dernière phase de conception de la molécule, le test Caco-2 est utilisé seul afin de se rapprocher le plus possible des conditions réelles.

¹⁸⁸ E. H. Kerns *et al.*, *Drug-like properties: Concepts, structure, design and methods*, Ed. Elsevier, **2008**.

¹⁸⁹ E. H. Kerns *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **2004**, 93, 1440-1453.

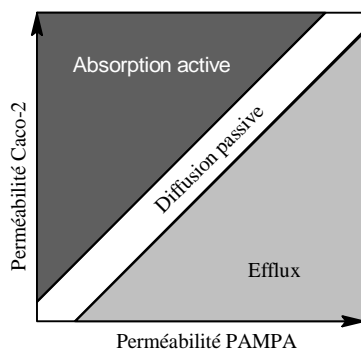


Figure 81

Pour nos produits, une étude PAMPA a donc été effectuée. Développés par Kansy *et al.*,¹⁹⁰ ces tests se déroulent de la manière suivante :

Premièrement, les composés sont dilués à 25 µg/mL dans un tampon aqueux puis placés dans les puits d'une plaque 96-puits. Chacun de ces puits est appelé puits-donneur. Deuxièmement, on applique une solution de quelques microlitres de phospholipides sur une plaque filtrante de 96 puits. Ceux-ci sont remplis avec une solution tampon aqueuse et sont appelés accepteurs. Troisièmement, les deux plaques sont disposées l'une sur l'autre afin d'obtenir la fine couche lipidique en « sandwich » (Figure 82). Ensuite, les échantillons sont placés à température et humidité constantes pendant 1 à 18 heures au bout desquelles on enlève le phospholipide, et on mesure la concentration molaire de chaque puits par LC/MS ou LC/UV.

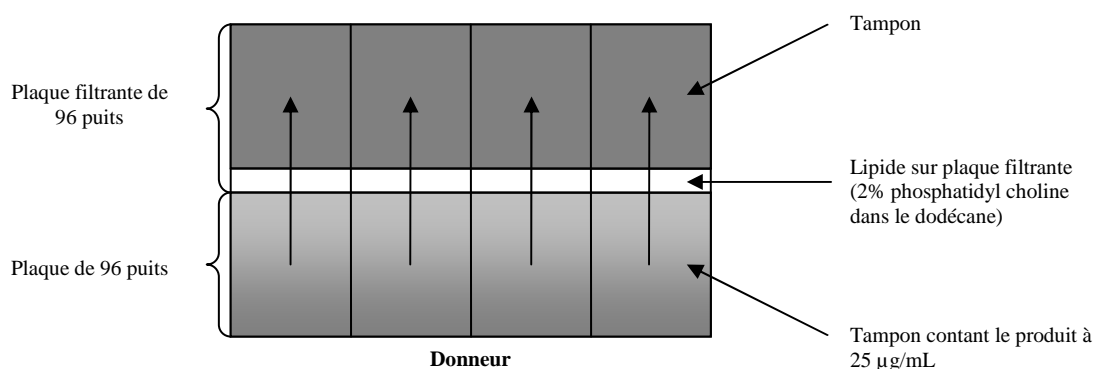


Figure 82

¹⁹⁰ M. Kansy *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1007-1010.

V.3.1.2. Résultats et discussion

Si nous comparons les composés **67** et **73**, nous avons un changement de l'éthylurée en *tert*-butylurée et le pourcentage de flux diminue (Tableau 35). Comme on pouvait s'y attendre, l'augmentation de l'encombrement de l'urée ne semble pas améliorer sa pénétration. De même pour la partie sur la position 7 du bicyclic, le passage de **67**, portant un méthylpyrazole, semble meilleur que le passage de **64**, portant un 4-hydroxy-3-méthoxyphényle comme substituant. Nos composés présentent cependant une bonne perméabilité membranaire.

Composés	$P_e \times 10^{-6}$ cm/s	%Flux
49	11,97	47
64	5,27	25
67	12,5	49
73	8,06	35

5 < P_e : Haute perméabilité
 0,1 < P_e < 5 : Perméabilité moyenne
 P_e < 0,1 : Basse perméabilité

Tableau 35

V.3.2. Test de stabilité

V.3.2.1. Stabilité métabolique

V.3.2.1.1. Principe et méthodes

La stabilité métabolique est l'une des plus importantes propriétés dans le développement du médicament. C'est cette stabilité qui va déterminer les séries « chef de file » ou les besoins de pharmacomodulation d'un composé.

Pour évaluer cette stabilité métabolique, il existe quatre méthodes différentes : la méthode microsomale, la méthode S9, la méthode d'élucidation de structure de métabolite et la méthode de phénotypage métabolique. Ces différentes techniques sont utilisées successivement aux différents stades de la recherche du médicament (Figure 83).

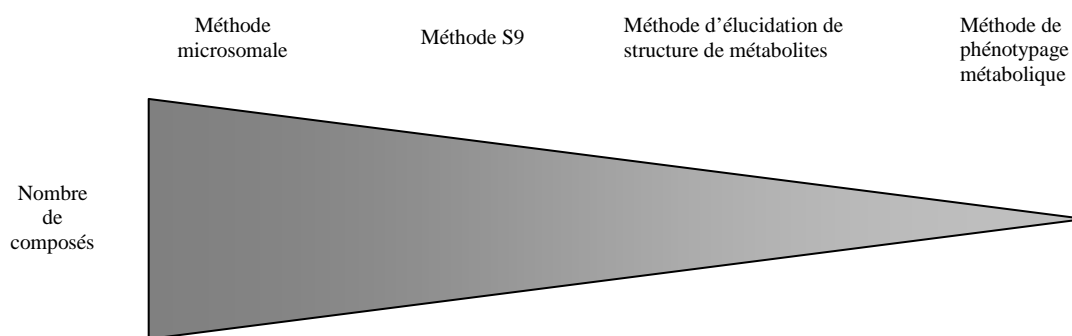


Figure 83

Pour une partie de nos produits la méthode microsomale a été utilisée de la manière suivante. A une solution de concentration à 0,5 mg/mL en microsomes, on ajoute une solution composée du produit à tester dans le diméthylsulfoxyde et d'une solution tampon d'un système régénérant de NADPH. Le mélange est alors incubé à 37 °C pendant une heure puis la réaction est stoppée par de l'acétonitrile froid qui va faire précipiter les microsomes. Le milieu est purifié par centrifugation. Enfin, la solution est analysée par LC/MS/MS pour connaître la quantité de composé ayant résisté aux microsomes

V.3.2.1.2. Résultats et discussion

Pour les composés 4,7-disubstitués, le changement d'urée semble avoir une importance capitale au niveau de la stabilité métabolique (Tableau 36). Les *tert*-butylurées (**70-73**) sont les plus stables alors que les éthylurées (**63-67**) ont une stabilité moyenne qui se détériore si on allonge la chaîne (**69**) ou qui s'améliore notablement si la chaîne vient à être fluorée (**68**). En ce qui concerne les cyclopropylurées (**75-76**), qui possèdent les meilleures activités sur kinases, elles ont une stabilité moyenne. Si le cycle est agrandi, cette stabilité est perdue, une fluoration devra alors être envisagée.

Pour les composés 2,7-disubstitués, trop peu de composés ont été développés pour pouvoir tirer des conclusions.

Composés	Stabilité hépatique Microsomes du foie % de composé restant après 1h
<u>49</u>	45,4
<u>63</u>	49,4
<u>64</u>	4,2
<u>65</u>	47
<u>66</u>	58
<u>67</u>	22,2
<u>68</u>	88,2
<u>69</u>	4,9
<u>70</u>	90,5
<u>71</u>	90,8
<u>72</u>	100
<u>73</u>	83,9
<u>75</u>	23,2
<u>76</u>	51,8
<u>77</u>	15,1

Tableau 36

V.3.2.2. Stabilité plasmatique

V.3.2.2.1. Principe et méthode

L'hydrolyse dans le sang est la principale cause de dégradation des composés sensibles aux milieux aqueux. Une incubation *in vitro* avec un plasma peut rapidement déterminer si un produit est sujet à la dégradation plasmatique et donne une idée de la stabilité que le composé aura lors des tests *in vivo*.

Une partie de nos produits finaux ont donc subi ces tests de la manière suivante. Placé sur une plaque 96-puits, le plasma est dilué, en proportion 1:1, avec une solution tampon phosphatée de pH égal à 7,4. Ensuite, le composé est dilué dans le DMSO puis ajouté dans les puits de sorte à obtenir des concentrations de 1 $\mu\text{M}/\text{mL}$. La plaque est ensuite scellée avec une plaque mate, agitée vigoureusement puis placée dans un mélangeur à 37 °C pendant 6 heures. Le traitement se réalise de la même manière que précédemment : de l'acétonitrile est ajouté, le milieu est purifié par centrifugation et le surnageant est analysé.

V.3.2.2.2. Résultats et discussion

Les composés **64** et **67** ont été testés au niveau de la stabilité plasmatique car la stabilité hépatique était mauvaise. Les résultats se révélant plutôt bons (Tableau 37), cela peut éventuellement permettre aux composés d'agir avant d'être métabolisés par les microsomes du foie. Par ailleurs, nous pouvons constater que les stabilités plasmatiques sont bonnes dans les deux séries.

Composés	Stabilité plasmatique
49	96,7
64	88,1
67	99,6
73	90,8

Tableau 37

V.3.3. Test d'inhibition et d'induction des cytochromes 450

V.3.3.1. Principes et méthode

L'inhibition du cytochrome P450 (CYP) est la cause majeure des interactions médicamenteuses (Drug-Drug Interactions : DDI). Comme celle-ci peuvent mener à une certaine toxicité, une attention particulière a été portée au développement de mesure de l'inhibition des CYP. La plupart des compagnies pharmaceutiques ont donc inclus cette mesure dans le développement de médicaments car elle donne, dès les tests *in vitro*, une idée de la future toxicité du composé.

Il existe 57 CYP différents¹⁹¹ dans le génome humain. Deux ont été testés : CYP3A4 et CYP1A.

Le CYP3A4 se situe principalement dans le foie et se révèle fondamental dans l'élimination de xénobiotiques.¹⁹² En effet, si le patient ingère deux médicaments dont le premier est un inhibiteur du CYP3A4, il va être fortement exposé aux effets secondaires du deuxième. L'inhibition de ce cytochrome est donc fortement déconseillée.

¹⁹¹ F. P. Guengerich *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2005**, 338, 465-469.

¹⁹² J. L. C. M. Dorne *et al.*, *Food Chem. Toxicol.*, **2003**, 41, 201-224.

Les CYP1A (CYP1A1 et CYP1A2) se situent aussi dans le foie et font également partie des régulateurs qui servent à maintenir l'homéostasie de l'environnement chimique des cellules. Ces cytochromes catalysent l'oxygénation des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et des amines aromatiques hétérocycliques (AAH) afin de les éliminer.¹⁹³ Inhiber ce cytochrome pourrait donc être fatal. Cependant, introduire un inducteur de celui-ci pourrait l'être tout autant car les AAH et les HAP sont métabolisés en composés carcinogènes ultimes.

Les tests d'inhibition ou d'induction se font grâce à la fluorescence de substrats métabolisés des CYP3A4 et CYP1A qui sont respectivement la 7-hydroxy-4-trifluorométhylcoumarine (HFC) et la 3-cyano-7-hydroxycoumarine (CHC) (Schéma 91).

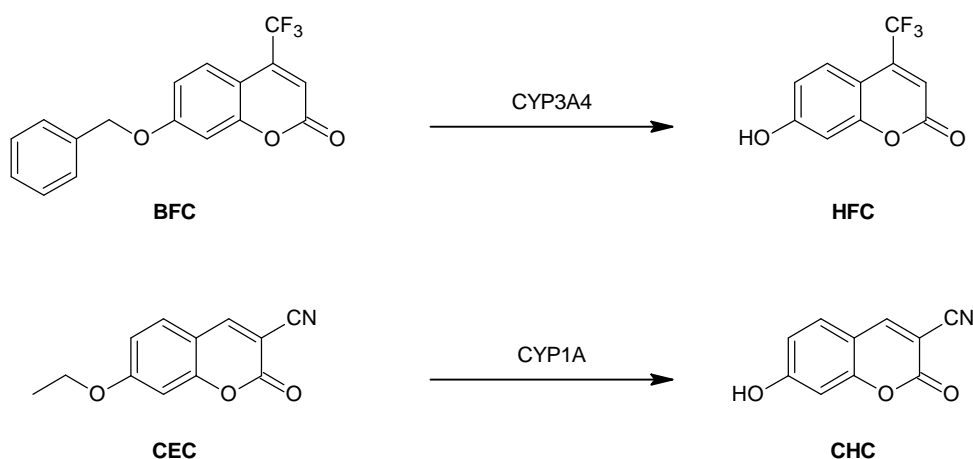


Schéma 91

Afin d'effectuer le test, les cytochromes CYP3A4 et CYP1A sont respectivement mis en présence de la 7-benzoyloxy-4-trifluorométhylcoumarine (BFC) et la 3-cyano-7-éthoxycoumarine (CEC) ainsi que d'une solution tampon de phosphate de potassium à pH égal à 7,4 sur une plaque 96-puits. Ensuite, on ajoute le composé dissous dans un minimum de diméthylsulfoxyde. Au final, la proportion de ce dernier ne doit pas excéder 0,2% car il est lui-même un inhibiteur des cytochromes P450.¹⁹⁴ Ensuite la température du milieu est portée à 37°C pendant 10 minutes pour CYP3A4 et 20 minutes pour CYP1A. Le milieu est alors « quenché » pour être ensuite analysé par fluorescence. HFC et CHC sont excités à 410 nm pour respectivement émettre à 538 et 460 nm. Un puits témoin ayant été réalisé, si la

¹⁹³ Q. Ma *et al.*, *Drug Metab. Dispos.*, **2007**, 35, 1009-1016.

¹⁹⁴ C. L. Crespi *et al.*, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **2000**, 44, 325-331.

fluorescence est plus importante que celui ci, il y a eu induction, si elle est moins importante, il y a eu inhibition.

V.3.3.2. Résultats et discussion

D'après le tableau ci-dessus, on peut affirmer que, hormis le produit **66**, nos composés synthétisés ne posent pas de problème au niveau des cytochromes P450 (Tableau 38). On peut ajouter que pour ce composé **66**, c'est certainement le groupement 3,5-diméthyl-4-hydroxyphényle qui est métabolisé par CYP3A4.

Composés	Inhibition CYP3A4 (μ M)	Induction CYP1A (μ M)
63	>100	n.d.
65	>200	>30
66	3,4	>30
68	>200	n.d.
69	>100	n.d.
70	36,4	n.d.
71	31,9	n.d.
75	52,6	n.d.
76	>200	n.d.
77	>100	>30

Tableau 38

V.3.4. Test des canaux potassiques hERG

V.3.4.1. Principe et méthode

Les agences de régulation comme la FDA ou l'EMA requièrent des données expérimentales sur hERG afin de permettre l'évaluation en phase clinique car cette cible représente un sérieux risque de décès par arythmie cardiaque chez certains patients. Les compagnies pharmaceutiques mettent donc tout en œuvre pour développer des séries de composés qui évitent le blocage de ces canaux potassiques.

Pour effectuer des tests *in vitro*, il existe deux types de techniques : les techniques indirectes (canaux cationiques/changement de couleur, interactions ligand-protéines, efflux de rubidium) et la technique Patch-Clamp. La première catégorie convient parfaitement pour des

analyses rapides et efficaces cependant la deuxième donne beaucoup plus de certitudes en vue des tests *in vivo*.¹⁹⁵

En ce qui nous concerne, nous avons analysé nos composés avec la méthode indirecte ligand-protéine (hERG binding). Celle-ci repose sur la capacité de l'inhibiteur à venir bloquer les canaux potassiques. Des cellules de la lignée HEK293 sont transfectées avec le gène hERG, puis elles sont mises en présence d'un composé testé ainsi que de dofétilide ou d'astémizole (Schéma 92).

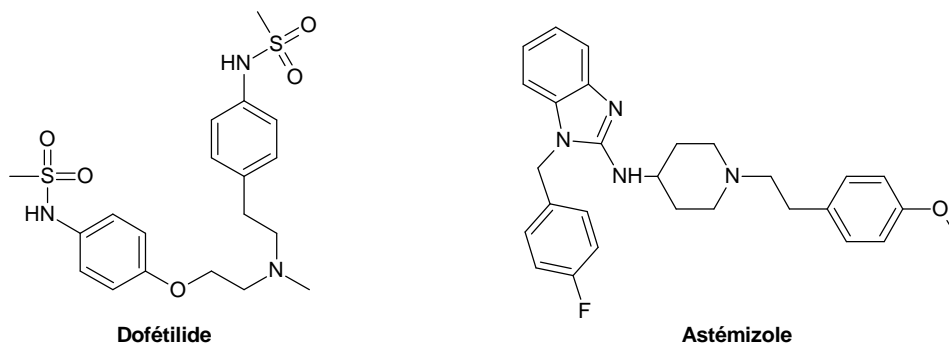


Schéma 92

Ces deux composés, qui sont préalablement marqués au tritium, sont des ligands du canal potassique, et vont se mettre en compétition avec l'inhibiteur (Figure 84)

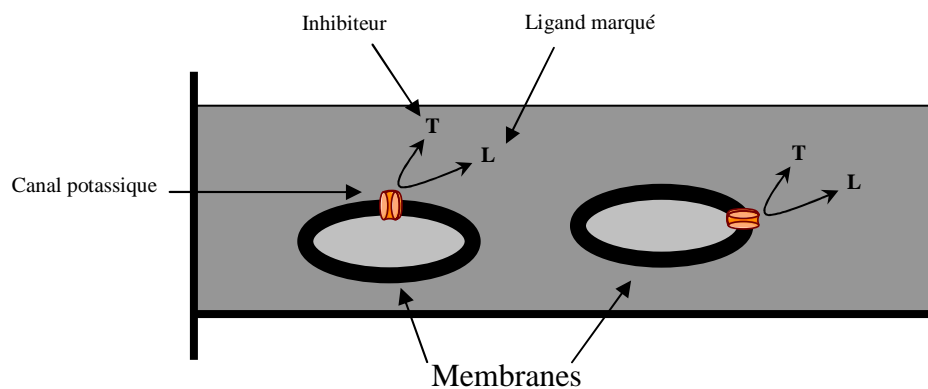


Figure 84

Le milieu est alors incubé pendant 30 à 60 minutes à 37 °C, puis les membranes sont filtrées et lavées plusieurs fois avec un tampon froid. Les liaisons du canal avec le radioligand sont alors détectées par comptage scintigraphique. Une courbe de capacité à se lier au canal en fonction de la concentration du composé testé est ensuite tracée. Plus l'inhibiteur

¹⁹⁵ J. Dunlop *et al.*, *American Drug Discovery*, 2006, 1, 8-13.

viendra bloquer le canal, moins le radio-ligand émettra au moment du comptage scintigraphique.

V.3.4.2. Résultats et discussion

Les premiers tests ont révélé une non-toxicité des composés **65**, **66** et **77** (Tableau 39). Cependant, pour le moment aucune corrélation ne peut être faite entre la structure de nos composés et leurs capacités à se lier au canal hERG.

Composés	hERG (μ M)
65	>60
66	>60
77	>60

Tableau 39

V.3.5. Test de solubilité

V.3.5.1. Principe et méthode

La solubilité est l'une des plus importantes propriétés dans la recherche de nouveaux médicaments. La relative insolubilité de composés peut fortement contrarier le développement de nouvelles molécules car elle est souvent liée à de faibles absorptions futures, de faibles biodisponibilités orales, d'activités faussées lors des tests biologiques, *etc.* La fourchette entre basse solubilité et haute solubilité va de 0,1 μ g/mL à 100 mg/mL.¹⁹⁶

V.3.5.2. Résultats et discussion

Le test de solubilité du composé 2,7-disubstitué **49** révèle une solubilité plutôt moyenne (Tableau 40) ce qui confirme les observations faites pendant la synthèse de ce type d'urée par la méthode au triphosgène (Paragraphe IV.2.3.4.1.1, page 118). Dans l'éventualité d'un développement de cette série de molécules, il faut absolument mettre en place des groupements qui améliorent cette solubilité.

¹⁹⁶ W. Curatolo, *Pharm. Sci. Technol. To.*, **1998**, 1, 387-393.

En ce qui concerne la série des 1,5-naphtyridines 4,7-disubstituées, la solubilité est correcte mais des améliorations, par l'ajout d'un substituant type morpholine, piperazine, *etc*, seraient envisageables afin d'atteindre une haute solubilité.

Composés	Solubilité (mg/ml)
<u>49</u>	2,01
<u>64</u>	58,23
<u>67</u>	54,82
<u>73</u>	58,71

Tableau 40

VI Partie expérimentale

Solvants

Les solvants anhydres sont distillés selon les procédés suivants :

- sur sodium et benzophénone pour le THF et le toluène.
- sur hydroxyde de potassium pour la pyridine et la triéthylamine.
- sur chlorure de calcium pour le dichlorométhane.

Chromatographies

L'évolution de réaction est suivie par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F₂₅₄ (épaisseur de 0,25 mm). La révélation est réalisée sous une lampe à ultraviolet émettant à 254 nm ou à 365 nm. Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 60 (70-230 mesh ASTM).

Micro-ondes

Les réactions sous irradiations micro-ondes ont été réalisées à l'aide d'un système Discover™ CEM (fréquence du magnétron : 2450 MHz, puissance maximum : 300 W).

Mesures physiques

Les points de fusion sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Electrothermal IA9300 et ne sont pas corrigés.

Méthodes spectrométriques

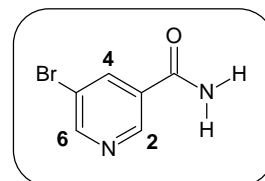
Les spectres infrarouges (IR) sont enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer Paragon FTIR 1000 PC, en pastille de bromure de potassium (KBr).

Les spectres RMN du proton ¹H et du carbone ¹³C sont effectués sur un appareil Bruker AC250 (250 MHz) et sur un spectromètre Bruker Avance 400 (400 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane. Les constantes de coupages (J) sont exprimées en Hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de la manière suivante : singulet (s), singulet large (sl), doublet (d), doublet de doublet (dd), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m).

Les spectres de masse sont réalisés sur un spectromètre Esquire-LC Ion Trap Sytem en polarité positive ou négative. Les échantillons sont ionisés par électrospray (SM-ESI). Les composés sont préalablement dissous dans du méthanol ou de l'acétonitrile auxquels de l'acide formique est ajouté.

5-Bromopyridine-3-carboxamide (2)

Formule : $C_6H_5BrN_2O$
Masse molaire : $201,02 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Point de fusion : $218\text{-}219 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
Rf : 0,39 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 1,00 g (4,95 mmol, 1 éq) d'acide 5-bromonicotinique **1** dans 10 mL (139 mmol, 28 éq) de chlorure de thionyle. Porter le mélange au reflux pendant 8 heures. Après un retour à température ambiante, évaporer l'excès de chlorure de thionyle sous pression réduite. Ajouter de 10 mL de dichloroéthane puis refroidir le milieu à $-30 \text{ }^\circ\text{C}$. Faire barboter de l'ammoniac dans le mélange pendant 20 minutes. Laisser le milieu revenir à température ambiante. Ajouter de l'eau puis extraire le mélange avec de l'acétate d'éthyle. Réunir les phases organiques et faire un lavage avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Isoler 877 mg de poudre blanche avec un rendement de 88%.

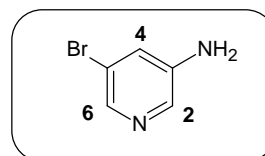
Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,02 (d, 1H, H_6 , $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,89 (d, 1H, H_2 , $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,47 (t, 1H, H_4 , $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,27 (s, H, NH) ; 7,79 (s, H, NH).

IR, cm^{-1} : 3388, 3192 (νNH_2).

Masse (ES), m/z : 201,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 203,0 $[(\text{M}+2)+\text{H}]^+$.

3-Amino-5-bromopyridine (3)

Formule : $C_5H_5BrN_2$
 Masse molaire : $173,01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $64-65 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

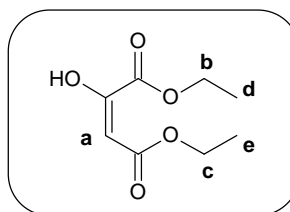
Introduire 29,8 g (746 mmol, 6,0 éq) d'hydroxyde de sodium dans 250 mL d'eau. Après avoir refroidi le milieu à $0 \text{ }^\circ\text{C}$, introduire goutte à goutte 7,6 mL (149 mmol, 1,2 éq) de dibrome puis 25 g (124 mmol, 1,0 éq) de 5-bromonicotinamide **2**. Laisser le milieu à température ambiante pendant 20 minutes puis le porter à $80 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 35 minutes. Ensuite, refroidir à $0 \text{ }^\circ\text{C}$ et ajouter une solution aqueuse d'acide chlorhydrique jusqu'à obtention d'un pH égal à 2. Laver le mélange avec du dichlorométhane. Puis traiter la phase aqueuse avec des pastilles de soude afin d'obtenir un pH égal à 10. Extraire ensuite le mélange avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/éthanol : 98/2. Évaporer et isoler 15,07 g de poudre bordeaux avec un rendement de 71%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 7,92 (d, 1H, H_6 , $^4\text{J}=2,4 \text{ Hz}$) ; 7,80 (d, 1H, H_2 , $^4\text{J}=2,4 \text{ Hz}$) ; 7,14 (t, 1H, H_4 , $^4\text{J}=2,4 \text{ Hz}$) ; 5,67 (s, 2H, NH).

Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 146,6 ; 136,7 ; 135,1 ; 121,5 ; 120,3.

IR, cm^{-1} : 3318, 3153 (νNH_2) ; 1661 (C=O).

Masse (ES), m/z : 173,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 175,0 $[(\text{M}+2)+\text{H}]^+$.

Oxalacétate de diéthyle (5)Formule : C₈H₁₂O₅Masse molaire : 188,17 g.mol⁻¹Rf : 0,34 (CH₂Cl₂ / EtOH : 96/4)**Mode opératoire :**

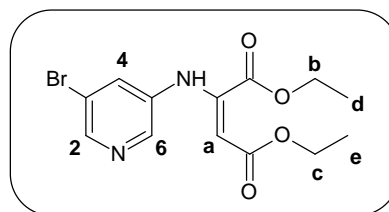
Introduire 95,2 mL (238 mmol, 1 éq) d'une solution d'acide sulfurique 2,5M dans 100 mL de diéthyle éther. Introduire ensuite 50 g (238 mmol, 1 éq) de sel d'oxalacétate de diéthyle 4 de sodium. Agiter le mélange pendant 6 heures à température ambiante. Extraire le mélange avec du diéthyle éther. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Purifier le liquide rouge obtenu par distillation sous pression réduite. Isoler 21,3 g de liquide incolore avec un rendement de 47%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 5,85 (s, 1H, H_a) ; 4,32-4,08 (m, 4H, H_b, H_c) ; 3,91 (s, 1H, OH) ; 1,34-1,15 (t, 6H, H_d, H_e).

Masse (ES) m/z : 188,1 [M+H]⁺.

(2E)-2-[(5-bromopyridin-3-yl)amino]but-2-ènedioate de diéthyle (6)

Formule : C₁₃H₁₅BrN₂O₄
 Masse molaire : 343,17 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 67-68 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,75 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'azote, introduire 3,31 g (19,1 mmol, 1 éq) de 3-amino-5-bromopyridine **3** dans 40 mL de toluène. Introduire ensuite 3,59 g (19,1 mmol, 1 éq) d'oxalacétate de diéthyle **5** et 33 mg (0,1 mmol, 0,6 éq) de paratoluènesulfonate de pyridinium. Agiter le mélange au reflux du toluène pendant 7 heures. Évaporer directement le toluène sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/éthanol : 98/2. Évaporer et isoler 3,01 g d'un solide blanc avec un rendement de 48%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,62 (s, 1H, NH) ; 8,38 (d, 1H, H₂, ⁴J=1,8 Hz) ; 8,24 (d, 1H, H₆, ⁴J=1,8 Hz) ; 7,69 (t, 1H, H₄, ⁴J=1,8 Hz) ; 5,59 (s, 1H, H_a) ; 4,26-4,12 (m, 4H, H_b, H_c) ; 1,25 (t, 3H, H_d, ³J=6,4 Hz) ; 1,15 (t, 3H, H_e, ³J=7,3 Hz).

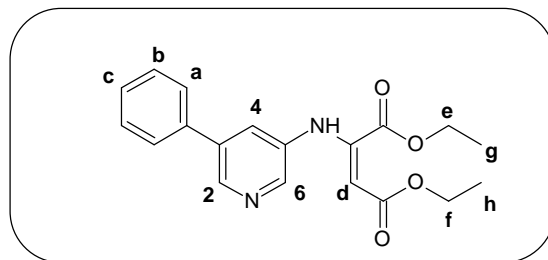
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 167,1 ; 163,4 ; 144,8 ; 144,5 ; 140,4 ; 138,8 ; 129,7 ; 119,6 ; 98,2 ; 62,4 ; 60,1 ; 14,3 ; 13,7.

IR, cm⁻¹ : 3201 (νN-H) ; 1740 (νC=O) ; 1288 (νC-O).

Masse (ES), m/z : 343,0 [M+H]⁺ ; 345,0 [(M+2)+H]⁺.

(2E)-2-[(5-phénylpyridin-3-yl)amino]but-2-ènedioate de diéthyle (7)

Formule : $C_{19}H_{20}N_2O_4$
 Masse molaire : $340,37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $49-50 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,68 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 2 g (5,8 mmol, 1,0 éq) de (2E)-2-[(5-bromopyridin-3-yl)amino]but-2-ènedioate de diéthyle **6** dans 30 mL de toluène. Dégazer le milieu pendant 30 minutes et introduire 0,254 g (0,22 mmol, 0,038 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Introduire 0,778 g (6,38 mmol, 1,1 éq) d'acide phénylboronique dissous à chaud dans 6 mL d'éthanol et 2,08 g (24,8 mmol, 4,2 éq) de bicarbonate de sodium dissous dans 12 mL d'eau. Porter ensuite le mélange à reflux pendant 7 heures. Après un retour à température ambiante, filtrer le mélange sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle : 96/4. Évaporer et isoler 1,66 g d'un solide jaune avec un rendement de 84%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,72 (s, 1H, NH) ; 8,63 (d, 1H, H_2 , $^4\text{J}=1,5 \text{ Hz}$) ; 8,26 (d, 1H, H_6 , $^4\text{J}=1,5 \text{ Hz}$) ; 7,75-7,68 (m, 3H, H_4 , H_a) ; 7,60-7,40 (m, 3H, H_b , H_c) ; 5,50 (s, 1H, H_d) ; 4,27-4,12 (m, 4H, H_e , H_f) ; 1,25 (t, 3H, H_g , $^3\text{J}=7,0 \text{ Hz}$) ; 1,08 (t, 3H, H_h , $^3\text{J}=7,0 \text{ Hz}$).

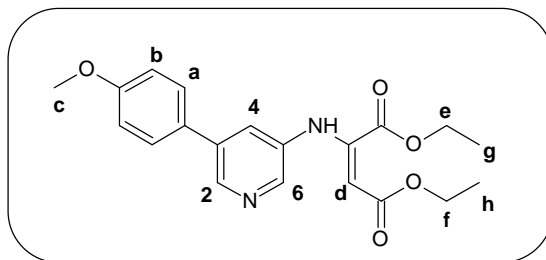
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 167,6 ; 163,7 ; 146,2 ; 142,7 ; 141,0 ; 137,6 ; 136,7 ; 135,6 ; 129,4 ; 128,6 ; 127,0 ; 125,7 ; 96,0 ; 62,3 ; 59,9 ; 14,3 ; 13,7.

IR, cm^{-1} : 3266 ($\nu\text{N-H}$) ; 1734 ($\nu\text{C=O}$) ; 1269 ($\nu\text{C-O}$).

Masse (ES), m/z : 341,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(2E)-2-[[5-(4-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]amino]but-2-enedioate de diéthyle (8)

Formule : $C_{20}H_{22}N_2O_5$
 Masse molaire : $370,39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $48-49 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,63 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 1,58 g (4,62 mmol, 1,0 éq) de (2E)-2-[(5-bromopyridin-3-yl)amino]but-2-enedioate de diéthyle **6** dans 25 mL de toluène. Dégazer le milieu pendant 30 minutes et introduire 0,202 g (0,17 mmol, 0,038 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Introduire 0,750 g (4,62 mmol, 1 éq) d'acide 4-méthoxyphénylboronique dissous à chaud dans 4,5 mL d'éthanol et 1,60 g (19,0 mmol, 4,1 éq) de bicarbonate de sodium dissous dans 9 mL d'eau. Porter ensuite le mélange à reflux pendant 7 heures. Après un retour à température ambiante, filtrer le mélange sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle : 96/4. Évaporer et isoler 1,30 mg d'un solide jaune pâle avec un rendement de 76%.

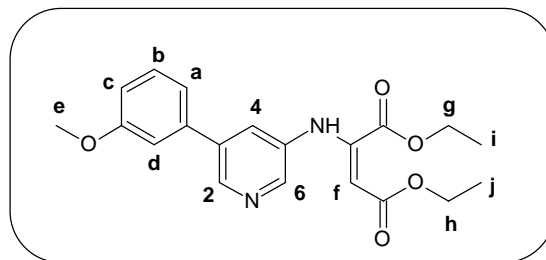
Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,70 (s, 1H, NH) ; 8,59 (d, 1H, H_2 , $^4\text{J}=1,8 \text{ Hz}$) ; 8,20 (d, 1H, H_6 , $^4\text{J}=2,2 \text{ Hz}$) ; 7,70-7,63 (m, 3H, H_4 , H_a) ; 7,09 (d, 2H, H_b , $^3\text{J}=8,8 \text{ Hz}$) ; 5,48 (s, 1H, H_d) ; 4,23-4,13 (m, 4H, H_e , H_f) ; 3,84 (s, 3H, H_c) ; 1,25 (t, 3H, H_g , $^3\text{J}=7,0 \text{ Hz}$) ; 1,08 (t, 3H, H_h , $^3\text{J}=7,0 \text{ Hz}$).

Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 167,7 ; 163,7 ; 159,8 ; 146,4 ; 142,4 ; 140,3 ; 137,4 ; 135,3 ; 128,8 ; 128,4 ; 128,2 ; 125,1 ; 114,8 ; 95,8 ; 62,3 ; 55,4 ; 14,3 ; 13,7.

Masse (ES), m/z : 371,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(2E)-2-[[5-(3-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]amino]but-2-ènedioate de diéthyle (9)

Formule : C₂₀H₂₂N₂O₅
 Masse molaire : 370,39 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 47-48 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,62 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

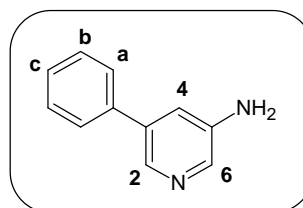
**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 8,76 g (25,5 mmol, 1,0 éq) de (2E)-2-[[5-bromopyridin-3-yl]amino]but-2-ènedioate de diéthyle **6** dans 150 mL de toluène. Dégazer le milieu pendant 30 minutes et introduire 1,12 g (0,97 mmol, 0,038 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Introduire 3,85 g (25,5 mmol, 1 éq) d'acide 3-méthoxyphénylboronique dissous à chaud dans 27 mL d'éthanol et 8,56 g (104,2 mmol, 4,1 éq) de bicarbonate de sodium dissous dans 57 mL d'eau. Porter ensuite le mélange à reflux pendant 7 heures. Après un retour à température ambiante, filtrer le mélange sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle : 96/4. Évaporer et isoler 7,91 g d'un solide jaune pâle avec un rendement de 83%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,72 (s, 1H, NH) ; 8,64 (d, 1H, H₂, ⁴J=1,8 Hz) ; 8,26 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,5 Hz) ; 7,73 (t, 1H, H₄, ⁴J=2,5 Hz et ⁴J=1,8 Hz) ; 7,45 (t, 1H, H_b, ³J=7,9 Hz) ; 7,31-7,26 (m, 2H, H_a, H_d) ; 7,03 (dd, 1H, H_c, ³J=7,9 Hz et ⁴J=2,4 Hz) ; 5,50 (s, 1H, H_f) ; 4,24-4,12 (m, 4H, H_g, H_h) ; 3,87 (s, 3H, H_e) ; 1,25 (t, 3H, H_i, ³J=7,0 Hz) ; 1,09 (t, 3H, H_j, ³J=7,0 Hz).

Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 167,7 ; 163,7 ; 160,0 ; 146,3 ; 142,8 ; 141,1 ; 138,1 ; 137,5 ; 135,5 ; 130,5 ; 125,8 ; 119,2 ; 114,3 ; 112,4 ; 96,0 ; 62,6 ; 59,9 ; 55,4 ; 14,3 ; 13,7.

Masse (ES), m/z : 371,2 [M+H]⁺.

3-Amino-5-phénylpyridine (10)Formule : C₁₁H₁₀N₂Masse molaire : 170,21 g.mol⁻¹**Mode opératoire :**

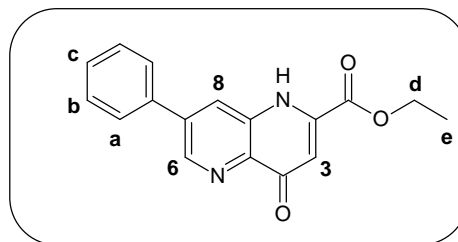
Sous flux d'argon, introduire 4,73 g (27,3 mmol, 1,0 éq) de 3-amino-5-bromopyridine **3** dans 75 mL de toluène. Dégazer le milieu pendant 30 minutes et introduire 1,19 g (1,03 mmol, 0,038 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Introduire 3,66 g (30,0 mmol, 1,1 éq) d'acide phénylboronique dissous à chaud dans 30 mL d'éthanol et 6,88 g (81,9 mmol, 3,0 éq) de bicarbonate de sodium dissous dans 61 mL d'eau. Porter ensuite le mélange à reflux pendant 7 heures. Après un retour à température ambiante, filtrer le mélange sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle : 96/4. Évaporer et isoler 3,85 g d'un solide jaune avec un rendement de 83%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 8,07 (d, 1H, H₂, ⁴J=1,5 Hz) ; 7,99 (d, 1H, H₆, ⁴J=1,5 Hz) ; 7,63 (d, 2H, H_a, ³J=7,9 Hz) ; 7,55-7,38 (m, 3H, H_b, H_c) ; 7,19 (t, 1H, H₄, ⁴J=1,5 Hz) ; 5,48 (s, 2H, NH).

Masse (ES), m/z : 171,1 [M+H]⁺.

4-Oxo-7-phényl-1,4-dihydro-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle (11)

Formule : $C_{17}H_{14}N_2O_3$
 Masse molaire : $294,33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $178\text{-}179 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Introduire 10,0 g (29,4 mmol, 1 éq) de (2*E*)-2-[(5-phénylpyridin-3-yl)amino]but-2-ènedioate de diéthyle **7** dans 100 mL d'un mélange éther diphénylique/biphényle (7/3) préalablement chauffé au reflux. Agiter ensuite le milieu au reflux pendant 45 minutes. Refroidir le mélange à $0 \text{ }^\circ\text{C}$ et ajouter 100 mL d'hexane afin de faire précipiter le produit. Filtrer le précipité. Purifier le solide récupéré par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer et isoler 4,15 g de poudre brune avec un rendement de 48%.

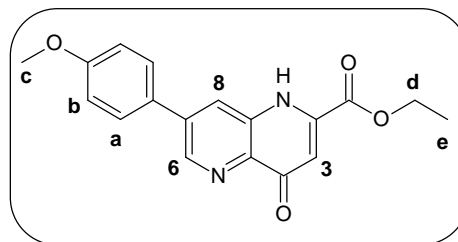
Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,16 (s, 1H, H_6) ; 8,66 (s, 1H, H_8) ; 7,94-7,87 (m, 2H, H_a) ; 7,66-7,52 (m, 4H, $\text{H}_b, \text{H}_c, \text{H}_3$) ; 4,46 (q, 2H, $\text{H}_d, {}^3\text{J}=7,3 \text{ Hz}$) ; 1,41 (t, 3H, $\text{H}_e, {}^3\text{J}=7,3 \text{ Hz}$).

IR, cm^{-1} : 3359 ($\nu\text{N-H}$) ; 1732 ($\nu\text{C=O}$) ; 1261 ($\nu\text{C-O}$).

Masse (ES), m/z : 295,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

4-Oxo-7-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle (12)

Formule : $C_{18}H_{16}N_2O_4$
 Masse molaire : $324,33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $218-219 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,10 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Introduire 2,20 g (5,94 mmol, 1 éq) de (2E)-2-[[5-(4-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]amino]but-2-enedioate de diéthyle **8** dans 25 mL d'un mélange éther diphénylique/biphényle (7/3) préalablement chauffé au reflux. Agiter ensuite le milieu au reflux pendant 45 minutes. Refroidir le mélange à $0 \text{ }^\circ\text{C}$ et ajouter 100 mL d'hexane afin de faire précipiter le produit. Filtrer le précipité. Purifier le solide récupéré par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/éthanol : 94/6. Évaporer et isoler 1,04 g de poudre brune avec un rendement de 55%.

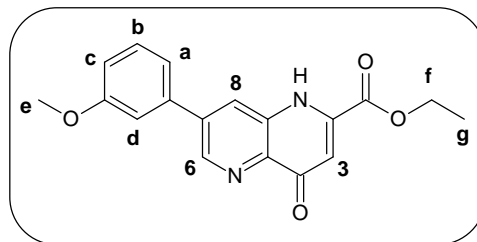
Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,12 (s, 1H, H_6) ; 8,59 (s, 1H, H_8) ; 7,89-7,72 (m, 3H, H_a , H_3) ; 7,18 (d, 2H, H_b , $^3\text{J}=8,5 \text{ Hz}$) ; 4,46 (q, 2H, H_d , $^3\text{J}=7,1 \text{ Hz}$) ; 3,88 (s, 3H, H_c) ; 1,41 (t, 3H, H_e , $^3\text{J}=7,1 \text{ Hz}$).

IR, cm^{-1} : 3425 ($\nu\text{N-H}$) ; 1732, 1594 ($\nu\text{C=O}$) ; 1252 ($\nu\text{C-O}$).

Masse (ES), m/z : 325,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

4-Oxo-7-(3-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle (13)

Formule : $C_{18}H_{16}N_2O_4$
 Masse molaire : $324,33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $234\text{-}235 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,10 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Introduire 7,91 g (21,3 mmol, 1 éq) de (2*E*)-2-[[5-(3-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]amino]but-2-enedioate de diéthyle **9** dans 100 mL d'un mélange éther diphénylique/biphényle (7/3) préalablement chauffé au reflux. Agiter ensuite le milieu au reflux pendant 45 minutes. Refroidir le mélange à $0 \text{ }^\circ\text{C}$ et ajouter 100 mL d'hexane afin de faire précipiter le produit. Filtrer le précipité. Purifier le solide récupéré par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer et isoler 3,31 g de poudre brune avec un rendement de 48%.

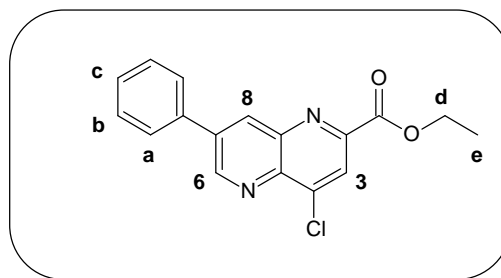
Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 12,15 (s, 1H, NH) ; 9,37 (s, 1H, H_6) ; 9,06 (s, 1H, H_8) ; 8,80-8,60 (m, 1H, H_3) ; 7,65-7,48 (m, 3H, H_a , H_b , H_d) ; 7,11 (d, 1H, H_c , $^3\text{J}=7,9 \text{ Hz}$) ; 4,46 (q, 2H, H_f , $^3\text{J}=7,0 \text{ Hz}$) ; 3,91 (s, 3H, H_e) ; 1,41 (t, 3H, H_g , $^3\text{J}=7,0 \text{ Hz}$).

IR, cm^{-1} : 3400 ($\nu\text{N-H}$) ; 1733, 1602 ($\nu\text{C=O}$) ; 1262 ($\nu\text{C-O}$).

Masse (ES), m/z : 325,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-Chloro-7-phényl-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle (14)

Formule : $C_{17}H_{13}ClN_2O_2$
 Masse molaire : $312,75 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $147\text{-}148 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,69 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'azote, introduire 1,15 g (3,92 mmol, 1 éq) de 7-phényl-4-oxo-1,4-dihydro-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle 11 dans 29 mL (310 mmol, 79 éq) d'oxychlorure de phosphore. Porter ensuite le mélange au reflux pendant 4 heures. Après un retour à température ambiante, verser le milieu avec précaution sur de la glace puis neutraliser à l'aide d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Extraire le mélange avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Évaporer et isoler 1,22 g d'un solide blanc avec un rendement de 99%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,60 (d, 1H, H_6 , $^4J=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,91 (d, 1H, H_8 , $^4J=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,46 (s, 1H, H_3) ; 8,05 (d, 2H, H_a , $^3J=7,0 \text{ Hz}$) ; 7,53-7,66 (m, 3H, H_b , H_c) ; 4,48 (q, 2H, H_d , $^3J=7,3 \text{ Hz}$) ; 1,44 (t, 3H, H_e , $^3J=7,3 \text{ Hz}$).

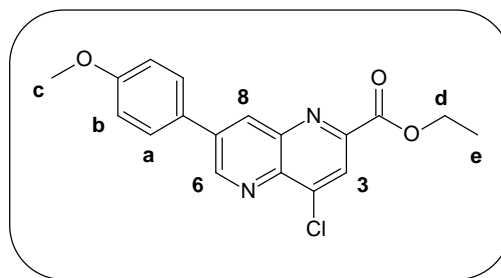
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 163,6 ; 153,3 ; 149,0 ; 144,2 ; 143,9 ; 139,5 ; 138,2 ; 135,4 ; 134,6 ; 129,6 ; 129,4 ; 127,9 ; 124,1 ; 62,3 ; 14,3.

IR, cm^{-1} : 1718 ($\nu\text{C=O}$) ; 1252 ($\nu\text{C-O}$).

Masse (ES), m/z : 313,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 315,1 [$(\text{M}+2)+\text{H}$] $^+$.

4-Chloro-7-(4-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle (15)

Formule : $C_{18}H_{15}ClN_2O_3$
 Masse molaire : $342,77 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $146-147 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,68 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'azote, introduire 1,00 g (2,91 mmol, 1 éq) de 7-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle **12** dans 10 mL (107 mmol, 36 éq) d'oxychlorure de phosphore. Porter ensuite le mélange au reflux pendant 3 heures. Après un retour à température ambiante, verser le milieu avec précaution sur de la glace puis neutraliser à l'aide d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Extraire le mélange avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Évaporer et isoler 508 mg de poudre blanche avec un rendement de 51%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,59 (d, 1H, H_6 , $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,86 (d, 1H, H_8 , $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,44 (s, 1H, H_3) ; 8,04 (d, 2H, H_a , $^3\text{J}=8,8 \text{ Hz}$) ; 7,17 (d, 2H, H_b , $^3\text{J}=8,8 \text{ Hz}$) ; 4,48 (q, 2H, H_d , $^3\text{J}=7,1 \text{ Hz}$) ; 3,89 (s, 3H, H_c) ; 1,42 (t, 3H, H_e , $^3\text{J}=7,1 \text{ Hz}$).

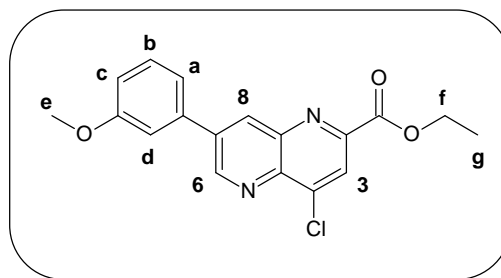
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 163,7 ; 160,5 ; 153,1 ; 148,9 ; 144,1 ; 144,0 ; 139,0 ; 137,9 ; 133,3 ; 129,2 ; 127,6 ; 123,7 ; 115,0 ; 62,2 ; 55,5 ; 14,29.

IR, cm^{-1} : 1718 ($\nu\text{C}=\text{O}$) ; 1252 ($\nu\text{C}-\text{O}$) ; 1025 ($\text{C}-\text{Cl}$).

Masse (ES), m/z : 343,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 345,1 $[(\text{M}+2)+\text{H}]^+$.

4-Chloro-7-(3-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle (16)

Formule : $C_{18}H_{15}ClN_2O_3$
 Masse molaire : $342,77 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $136\text{-}137 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,65 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'azote, introduire 3,38 g (10,4 mmol, 1 éq) de 7-(3-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle **13** dans 50 mL (536 mmol, 52 éq) d'oxychlorure de phosphore. Porter ensuite le mélange au reflux pendant 3 heures. Après un retour à température ambiante, verser le milieu avec précaution sur de la glace puis neutraliser à l'aide d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Extraire le mélange avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Évaporer et isoler 2,1 g de poudre blanche avec un rendement de 59%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,62 (d, 1H, H_6 , $^4\text{J}=2,4 \text{ Hz}$) ; 8,98 (d, 1H, H_8 , $^4\text{J}=2,4 \text{ Hz}$) ; 8,49 (s, 1H, H_3) ; 7,64 (d, 1H, H_a , $^3\text{J}=7,3 \text{ Hz}$) ; 7,62 (s, 1H, H_d) ; 7,53 (dd, 1H, H_b , $^3\text{J}=7,3 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}=7,3 \text{ Hz}$) ; 7,13 (d, 1H, H_c , $^3\text{J}=7,3 \text{ Hz}$) ; 4,49 (q, 2H, H_f , $^3\text{J}=7,0 \text{ Hz}$) ; 3,93 (s, 3H, H_e) ; 1,44 (t, 3H, H_g , $^3\text{J}=7,0 \text{ Hz}$).

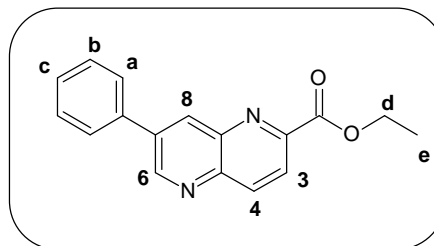
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 163,7 ; 160,3 ; 153,4 ; 149,1 ; 144,3 ; 143,9 ; 139,7 ; 138,2 ; 136,9 ; 134,9 ; 130,7 ; 124,1 ; 120,2 ; 115,5 ; 113,1 ; 62,3 ; 55,6 ; 14,3.

IR, cm^{-1} : 1745 ($\nu\text{C}=\text{O}$) ; 1221 ($\nu\text{C}-\text{O}$) ; 1030 ($\nu\text{C}-\text{Cl}$).

Masse (ES), m/z : 343,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 345,1 [$(\text{M}+2)+\text{H}$] $^+$.

7-Phényl-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle (17)

Formule : $C_{17}H_{14}N_2O_2$
 Masse molaire : $278,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $111\text{-}112 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,70 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 618 mg (1,98 mmol, 1 éq) de 4-chloro-7-phényl-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle **14** et 269 mg (3,96 mmol, 2 éq) de formiate de sodium dans 10 mL de diméthylsulfoxyde. Dégazer le milieu pendant 30 minutes et introduire 114 mg (99 μmol , 0,05 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à $110 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 4 heures. Après un retour à température ambiante, filtrer le mélange sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Évaporer et isoler 420 mg d'un solide jaune avec un rendement de 76%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,53 (d, 1H, H_6 , $^4J=2,1 \text{ Hz}$); 8,87 (d, 1H, H_8 , $^4J=2,1 \text{ Hz}$); 8,67 (d, 1H, H_4 , $^3J=8,8 \text{ Hz}$); 8,38 (d, 1H, H_3 , $^3J=8,8 \text{ Hz}$); 8,05 (d, 1H, H_a , $^3J=7,0 \text{ Hz}$); 7,66-7,53 (m, 3H, H_b , H_c); 4,48 (q, 2H, H_d , $^3J=7,3 \text{ Hz}$); 1,43 (t, 3H, H_e , $^3J=7,3 \text{ Hz}$).

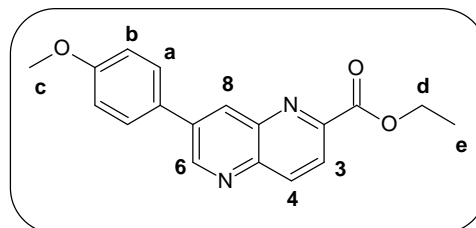
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 164,5 ; 152,8 ; 149,1 ; 142,9 ; 142,8 ; 138,4 ; 137,3 ; 136,0 ; 134,0 ; 129,5 ; 129,1 ; 127,8 ; 124,3 ; 61,9 ; 14,3.

IR, cm^{-1} : 1703 ($\nu\text{C=O}$) ; 1320 ($\nu\text{C-O}$).

Masse (ES), m/z : 279,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

7-(4-Méthoxyphényl)-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle (18)

Formule : C₁₈H₁₆N₂O₃
 Masse molaire : 308,33 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 141-142 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,72 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 306 mg (0,895 mmol, 1 éq) de 4-chloro-7-(4-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle 15 et 121 mg (1,79 mmol, 2 éq) de formiate de sodium dans 5 mL de diméthylsulfoxyde. Dégazer le milieu pendant 30 min et introduire 51 mg (44 µmol, 0,05 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à 110 °C pendant 4 heures. Après un retour à température ambiante, filtrer le mélange sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/éthanol : 99/1. Évaporer et isoler 200 mg d'un solide jaune avec un rendement de 72%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,51 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,80 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,64 (d, 1H, H₄, ³J=8,5 Hz) ; 8,34 (d, 1H, H₃, ³J=8,5 Hz) ; 8,02 (d, 2H, H_a, ³J=9,0 Hz) ; 7,17 (d, 2H, H_b, ³J=9,0 Hz) ; 4,58 (q, 2H, H_d, ³J=7,0 Hz) ; 3,89 (s, 3H, H_c) ; 1,43 (t, 3H, H_e, ³J=7,0 Hz).

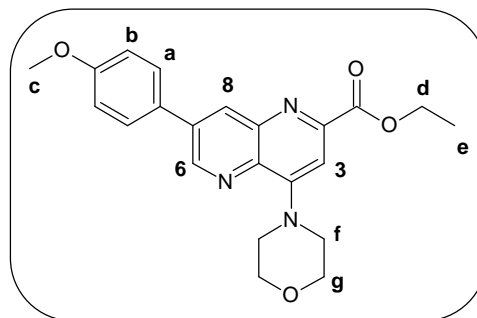
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 164,7 ; 160,4 ; 152,7 ; 149,1 ; 143,1 ; 142,5 ; 138,4 ; 137,1 ; 132,9 ; 129,2 ; 128,2 ; 124,1 ; 115,1 ; 62,1 ; 55,6 ; 14,4.

IR, cm⁻¹ : 1706(νC=O) ; 1248 (νC-O).

Masse (ES), m/z : 309,1 [M+H]⁺.

7-(4-Méthoxyphényl)-4-(morpholin-4-yl)-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle (19)

Formule : $C_{22}H_{23}N_3O_4$
 Masse molaire : $393,44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $153\text{-}154 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,49 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Introduire 500 mg (1,46 mmol, 1 éq) de 4-chloro-7-(4-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle **15** et 254 mg (2,92 mmol, 2 éq) de morpholine dans 10 mL de toluène. Porter ensuite le mélange au reflux pendant 20 heures. Après un retour à température ambiante, évaporer le toluène sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 97/3. Évaporer et isoler 342 mg d'un solide jaune avec un rendement de 59%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,32 (d, 1H, H_6 , $^4\text{J}=2,4 \text{ Hz}$) ; 8,64 (d, 1H, H_8 , $^4\text{J}=2,4 \text{ Hz}$) ; 7,99 (d, 2H, H_a , $^3\text{J}=8,8 \text{ Hz}$) ; 7,54 (s, 1H, H_3) ; 7,15 (d, 2H, H_b , $^3\text{J}=8,8 \text{ Hz}$) ; 4,45 (q, 2H, H_d , $^3\text{J}=7,0 \text{ Hz}$) ; 3,98-3,75 (m, 11H, H_c , H_f , H_g) ; 1,41 (t, 3H, H_e , $^3\text{J}=7,0 \text{ Hz}$).

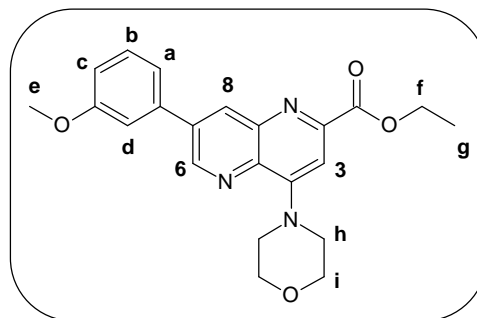
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 160,1 ; 165,2 ; 159,9 ; 154,3 ; 148,9 ; 147,4 ; 144,1 ; 135,9 ; 133,4 ; 128,8 ; 127,9 ; 115,0 ; 107,5 ; 66,2 ; 61,7 ; 55,5 ; 50,2 ; 14,4.

IR, cm^{-1} : 1707 ($\nu\text{C}=\text{O}$) ; 1252 ($\nu\text{C}-\text{O}$).

Masse (ES), m/z : 394,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

7-(3-Méthoxyphényl)-4-(morpholin-4-yl)-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle (20)

Formule : $C_{22}H_{23}N_3O_4$
 Masse molaire : $393,44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $152\text{-}153 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,50 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Introduire 500 mg (1,46 mmol, 1 éq) de 4-chloro-7-(3-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle **16** et 297 mg (3,41 mmol, 2,3 éq) de morpholine dans 10 mL de toluène. Porter ensuite le mélange au reflux pendant 20 heures. Après un retour à température ambiante, évaporer le toluène sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 97/3. Évaporer et isoler 337 mg d'un solide jaune avec un rendement de 59%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,35 (d, 1H, H_6 , $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,74 (d, 1H, H_8 , $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 7,62-7,45 (m, 4H, H_a , H_b , H_d , H_3) ; 7,09 (dt, 1H, H_c , $^3\text{J}=6,7 \text{ Hz}$ et $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 4,45 (q, 2H, H_f , $^3\text{J}=7,0 \text{ Hz}$) ; 3,95-3,80 (m, 11H, H_e , H_h , H_i) ; 1,41 (t, 3H, H_g , $^3\text{J}=7,0 \text{ Hz}$).

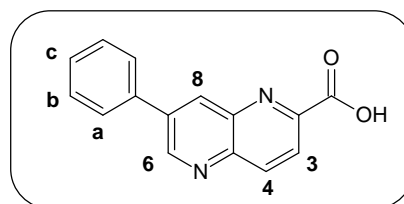
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 165,4 ; 160,2 ; 154,6 ; 149,3 ; 147,9 ; 144,2 ; 137,5 ; 136,9 ; 136,4 ; 135,0 ; 130,6 ; 119,8 ; 115,2 ; 112,6 ; 108,0 ; 66,3 ; 61,7 ; 55,5 ; 50,3 ; 14,4.

IR, cm^{-1} : 2847 (νCH_2) ; 1712 ($\nu\text{C=O}$).

Masse (ES), m/z : 394,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Acide 7-phényl-1,5-naphtyridine-2-carboxylique (21)

Formule : $C_{15}H_{10}N_2O_2$
 Masse molaire : $250,25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $219\text{-}220 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,05 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Introduire 420 mg (1,51 mmol, 1 éq) de 7-phényl-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle **17** dans 10 mL d'éthanol. Introduire ensuite 66 mg (1,65 mmol, 1,1 éq) d'hydroxyde de sodium. Porter le mélange au reflux pendant 1 heure. Laisser le milieu revenir à température ambiante. Évaporer le mélange sous pression réduite. Ajouter du dichlorométhane, extraire la phase organique à l'aide d'une solution aqueuse de soude 1M. Isoler la phase aqueuse pour y ajouter une solution d'acide chlorhydrique 3M jusqu'à l'obtention d'un pH acide. Filtrer le précipité ainsi formé puis le sécher à l'étuve pendant 2 heures. Isoler 310 mg d'un solide blanc avec un rendement de 82%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,52 (d, 1H, H_6 , $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,83 (d, 1H, H_8 , $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,66 (d, 1H, H_4 , $^3\text{J}=8,8 \text{ Hz}$) ; 8,37 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}=8,8 \text{ Hz}$) ; 8,05 (d, 2H, H_a , $^3\text{J}=7,0 \text{ Hz}$) ; 7,67-7,51 (m, 3H, H_b , H_c).

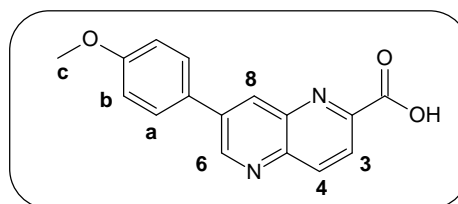
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 166,2 ; 152,7 ; 150,2 ; 143,0 ; 142,8 ; 138,4 ; 137,3 ; 136,3 ; 134,2 ; 129,7 ; 129,3 ; 128,0 ; 124,5.

IR, cm^{-1} : 3422 ($\nu\text{O-H}$) ; 1697 ($\nu\text{C=O}$).

Masse (ES), m/z : 251,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Acide 7-(4-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridine-2-carboxylique (22)

Formule : $C_{16}H_{12}N_2O_3$
 Masse molaire : $280,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $226\text{-}227 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,05 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Introduire 200 mg (650 μmol , 1 éq) de 7-(4-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle **18** dans 5 mL d'éthanol. Introduire ensuite 26 mg (650 μmol , 1 éq) d'hydroxyde de sodium. Porter le mélange au reflux pendant 2 heures. Laisser le milieu revenir à température ambiante. Évaporer le mélange sous pression réduite. Faire l'ajout de dichlorométhane, extraire la phase organique à l'aide d'une solution aqueuse de soude 1M. Isoler la phase aqueuse pour y ajouter une solution d'acide chlorhydrique 3N jusqu'à l'obtention d'un pH acide. Filtrer le précipité ainsi formé puis le sécher à l'étuve pendant 30 minutes. Isoler 150 mg d'un solide jaune avec un rendement de 83%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,51 (s, 1H, H_6) ; 8,76 (s, 1H, H_8) ; 8,62 (d, 1H, H_4 , $^3\text{J}=8,8 \text{ Hz}$) ; 8,33 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}=8,8 \text{ Hz}$) ; 8,00 (d, 2H, H_a , $^3\text{J}=8,2 \text{ Hz}$) ; 7,17 (d, 2H, H_b , $^3\text{J}=8,2 \text{ Hz}$) ; 3,88 (s, 3H, H_c)

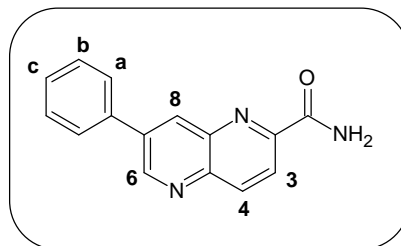
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 166,0 ; 160,2 ; 152,4 ; 149,9 ; 142,8 ; 142,4 ; 138,1 ; 136,8 ; 132,7 ; 129,0 ; 128,7 ; 123,9 ; 115,0 ; 55,5.

IR, cm^{-1} : 3027 (vO-H), 1700 (vC=O).

Masse (ES), m/z : 281,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7-Phényl-1,5-naphtyridine-2-carboxamide (**23**)

Formule : C₁₅H₁₁N₃O
 Masse molaire : 249,27 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 221-222 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,50 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**Méthode A :

Introduire 500 mg (1,79 mmol, 1 éq) de 7-phényl-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle **17** dans 25 mL d'éthanol. Refroidir le mélange à 0 °C. Faire barboter de l'ammoniac pendant 20 minutes puis revenir à température ambiante pour agiter pendant 16 heures. Évaporer le solvant, triturer le solide dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 420 mg de poudre rose avec un rendement de 93%.

Méthode B :

Introduire successivement 444 mg (1,60 mmol, 1 éq) de 7-phényl-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle **17**, 215 mg (4,80 mmol, 3 éq) de formamide et 178 mg (1,60 mmol, 1 éq) de *tert*-butanolate de potassium dans 13 mL de dioxane. Réaliser la réaction sous micro-ondes pendant 4 minutes à une température de 100 °C et une puissance de 150 watts. Après un retour à température ambiante, évaporer le dioxane. Ajouter de l'eau puis extraire le mélange avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 99/1. Évaporer et isoler 204 mg d'un solide rose avec un rendement de 51%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,50 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,72 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,66 (d, 1H, H₄, ³J=8,5 Hz), 8,41 (d, 1H, H₃, ³J=8,5 Hz) ; 8,36 (s, 1H, NH) ; 8,01 (d, 2H, H_a, ³J=7,9 Hz) ; 7,95 (s, 1H, NH) ; 7,69-7,51 (m, 3H, H_b, H_c).

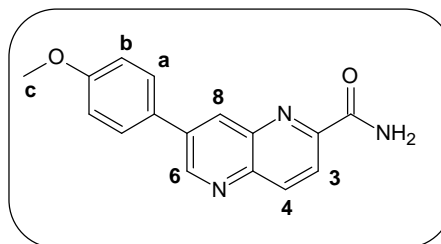
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 165,8 ; 152,1 ; 151,7 ; 143,1 ; 141,9 ; 138,4 ; 137,2 ; 136,2 ; 133,6 ; 129,6 ; 129,1 ; 127,7 ; 122,2.

IR, cm⁻¹ : 3400, 3155 (νNH₂) ; 1665 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 250,1 [M+H]⁺.

7-(4-Méthoxyphényl)-1,5-naphtyridine-2-carboxamide (25)

Formule : $C_{16}H_{13}N_3O_2$
 Masse molaire : $279,29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $255\text{-}256 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,48 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Introduire successivement 407 mg (1,32 mmol, 1 éq) de 7-(4-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle **18**, 178 mg (3,96 mmol, 3 éq) de formamide et 148 mg (1,32 mmol, 1 éq) de *tert*-butanolate de potassium dans 11 mL de dioxane. Réaliser la réaction sous micro-ondes pendant 3 minutes à une température de $100 \text{ }^\circ\text{C}$ et une puissance de 150 watts. Après un retour à température ambiante, évaporer le dioxane. Ajouter de l'eau puis extraire le mélange avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 99/1. Évaporer et isoler 228 mg d'un solide blanc avec un rendement de 62%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,48 (d, 1H, H_6 , $^4\text{J}=2,4 \text{ Hz}$) ; 8,65 (d, 1H, H_8 , $^4\text{J}=2,4 \text{ Hz}$) ; 8,63 (d, 1H, H_4 , $^3\text{J}=7,9 \text{ Hz}$) ; 8,37 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}=7,9 \text{ Hz}$) ; 8,34 (s, 1H, NH) ; 7,97 (d, 2H, H_a , $^3\text{J}=8,8 \text{ Hz}$) ; 7,94 (s, 1H, NH) ; 7,19 (d, 2H, H_b , $^3\text{J}=8,8 \text{ Hz}$) ; 3,89 (s, 3H, H_c).

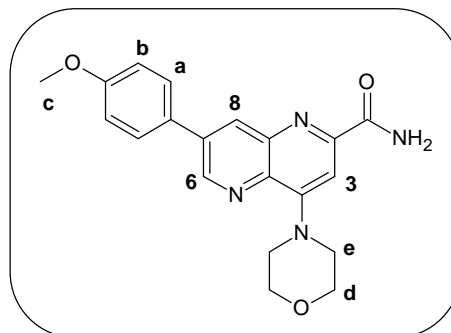
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 165,8 ; 160,2 ; 152,0 ; 151,6 ; 142,6 ; 142,0 ; 138,3 ; 136,8 ; 132,3 ; 129,0 ; 128,4 ; 121,8 ; 115,1 ; 55,5.

IR, cm^{-1} : 3436, 3143 (νNH_2) ; 1700 ($\nu\text{C=O}$).

Masse (ES), m/z : 280,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7-(4-Méthoxyphényl)-4-(morpholin-4-yl)-1,5-naphtyridine-2-carboxamide (26)

Formule : $C_{20}H_{20}N_4O_3$
 Masse molaire : $364,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $205\text{-}206 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,50 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Introduire successivement 275 mg (0,7 mmol, 1 éq) de 7-(4-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle **19**, 95 mg (2,1 mmol, 3 éq) de formamide et 78 mg (0,7 mmol, 1 éq) de *tert*-butanolate de potassium dans 10 mL de dioxane. Réaliser la réaction sous micro-ondes pendant 3 minutes à une température de $100 \text{ }^\circ\text{C}$ et une puissance de 150 watts. Après un retour à température ambiante, évaporer le dioxane. Ajouter de l'eau puis extraire le mélange avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 99/1. Évaporer et isoler 102 mg d'un solide jaune avec un rendement de 40%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,30 (d, 1H, H_6 , $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,52 (d, 1H, H_8 , $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,22 (s, 1H, NH) ; 7,93 (d, 2H, H_a , $^3\text{J}=8,8 \text{ Hz}$) ; 7,82 (s, 1H, NH) ; 7,62 (s, 1H, H_3) ; 7,16 (d, 2H, H_b , $^3\text{J}=8,8 \text{ Hz}$) ; 3,98-3,80 (m, 11H, H_c , H_e , H_d).

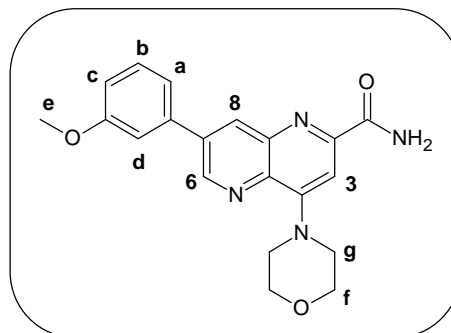
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 166,3 ; 160,1 ; 154,7 ; 151,6 ; 147,1 ; 143,5 ; 136,4 ; 136,0 ; 133,1 ; 128,7 ; 128,3 ; 115,04 ; 105,5 ; 66,3 ; 55,5 ; 50,3.

IR, cm^{-1} : 3446, 3162 (νNH_2) ; 1698 ($\nu\text{C=O}$).

Masse (ES), m/z : 365,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7-(3-Méthoxyphényl)-4-(morpholin-4-yl)-1,5-naphtyridine-2-carboxamide (27)

Formule : $C_{20}H_{20}N_4O_3$
 Masse molaire : $364,4 \text{ g.mol}^{-1}$
 Point de fusion : $220\text{-}221 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,52 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Introduire successivement 323 mg (0,82 mmol, 1 éq) de 7-(3-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridine-2-carboxylate d'éthyle **20**, 110 mg (2,46 mmol, 3 éq) de formamide et 92 mg (0,82 mmol, 1 éq) de *tert*-butanolate de potassium dans 10 mL de dioxane. Réaliser la réaction sous micro-ondes pendant 3 minutes à une température de $100 \text{ }^\circ\text{C}$ et une puissance de 150 watts. Après un retour à température ambiante, évaporer le dioxane. Ajouter de l'eau puis extraire le mélange avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 99/1. Évaporer et isoler 115 mg d'un solide jaune avec un rendement de 38%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,30 (d, 1H, H_6 , $^4\text{J}=2,4 \text{ Hz}$) ; 8,59 (d, 1H, H_8 , $^4\text{J}=2,4 \text{ Hz}$) ; 8,24 (s, 1H, NH) ; 7,82 (s, 1H, NH) ; 7,63 (s, 1H, H_3) ; 7,53-7,48 (m, 3H, H_a , H_b , H_d) ; 7,12-7,06 (m, 1H, H_c) ; 3,95-3,80 (m, 11H, H_e , H_g , H_f).

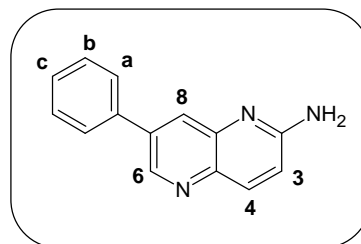
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 166,4 ; 160,2 ; 154,8 ; 151,7 ; 147,4 ; 143,4 ; 137,6 ; 137,0 ; 136,3 ; 134,5 ; 130,7 ; 119,7 ; 115,0 ; 112,7 ; 105,8 ; 66,3 ; 55,5 ; 50,4.

IR, cm^{-1} : 3421, 3165 (νNH_2) ; 1698 ($\nu\text{C}=\text{O}$).

Masse (ES), m/z : 365,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7-Phényl-1,5-naphtyridin-2-amine (28)

Formule : $C_{14}H_{11}N_3$
 Masse molaire : $221,25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $299\text{-}300 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,42 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Introduire 480 mg (2 mmol, 6,0 éq) d'hydroxyde de sodium dans 5 mL d'eau. Après avoir refroidi le milieu à $0 \text{ }^\circ\text{C}$, introduire 122 μL (2,4 mmol, 1,2 éq) de dibrome puis 500 mg (2 mmol, 1,0 éq) de 7-phényl-1,5-naphtyridine-2-carboxamide **23**. Laisser le milieu à température ambiante pendant 20 minutes puis le porter à $80 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 35 minutes. Ensuite, refroidir à $0 \text{ }^\circ\text{C}$ et ajouter une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3M jusqu'à obtention d'un pH égal à 7. Extraire ensuite le mélange avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/éthanol : 98/2. Évaporer et isoler 44 mg de poudre orange avec un rendement de 10%.

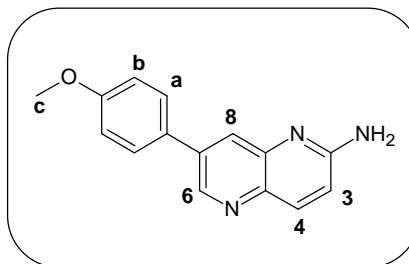
Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 8,86 (d, 1H, H_6 , $^4J=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,03-7,98 (m, 2H, H_4 , H_8) ; 7,86 (d, 2H, H_a , $^3J=7,0 \text{ Hz}$) ; 7,70-7,45 (m, 3H, H_c , H_b) ; 7,02 (d, 1H, H_3 , $^3J=8,8 \text{ Hz}$) ; 6,80 (s, NH, 2H).

IR, cm^{-1} : 3422 (νNH_2) ; 1656 ($\delta\text{N-H}$).

Masse (ES), m/z : 222,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

7-(4-Méthoxyphényl)-1,5-naphtyridin-2-amine (29)

Formule : $C_{15}H_{13}N_3O$
Masse molaire : $251,28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Rf : 0,35 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

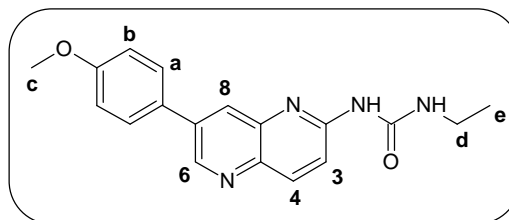
Introduire 430 mg (10,7 mmol, 6,0 éq) d'hydroxyde de sodium dans 5 mL d'eau. Après avoir refroidi le milieu à 0 °C, introduire 109 μL (2,1 mmol, 1,2 éq) de dibrome puis 500 mg (1,79 mmol, 1,0 éq) de 7-(4-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridine-2-carboxamide **25**. Laisser le milieu à température ambiante pendant 20 minutes puis le porter à 80 °C pendant 35 minutes. Ensuite, refroidir à 0 °C et ajouter une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3M jusqu'à obtention d'un pH égal à 7. Extraire ensuite le mélange avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/éthanol : 98/2. Évaporer et isoler 45 mg de poudre orange avec un rendement de 10%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 8,82 (d, 1H, H_6 , $^4J=2,4 \text{ Hz}$) ; 8,00-7,94 (m, 2H, H_4 , H_8) ; 7,81 (d, 2H, H_a , $^3J=8,85 \text{ Hz}$) ; 7,12 (d, 2H, H_b , $^3J=8,85 \text{ Hz}$) ; 7,00 (d, 1H, H_3 , $^3J=9,1 \text{ Hz}$) ; 6,74 (s, NH, 2H) ; 3,86 (s, 3H, H_c).

Masse (ES), m/z : 252,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N*-[7-(4-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridin-2-yl]-*N'*-éthylurée (**33**)**

Formule : C₁₈H₁₈N₄O₂
 Masse molaire : 322,36 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 264-265 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,25 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :****Méthode A :**

Dans un tube scellé, introduire 50 mg (198 µmol, 1 éq) de 7-(4-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridin-2-amine **29** et 32 µL (396 µmol, 2 éq) d'isocyanate d'éthyle dans 5 mL de pyridine. Agiter pendant 24 heures à 140 °C. Laisser revenir à température ambiante. Évaporer la pyridine sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 99/1 puis 97/3. Évaporer et isoler 7 mg de poudre orange avec un rendement de 10%.

Méthode B :

Introduire 90 mg (333 µmol, 1 éq) de 7-(4-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridine-2-carboxamide **25**, 148 mg (333 µmol, 1 éq) de tétra-acétate de plomb, 90 µL (683 µmol, 2,05 éq) de triéthylamine dans 5 mL de diméthylformamide. Agiter pendant 2 heures à 70 °C. Ajouter, à chaud, 103 µL (1,67 mmol, 5 éq) d'éthylamine. Agiter pendant 3 heures à 70 °C. Évaporer la le diméthylformamide sous pression réduite. Ajouter de l'eau puis extraire le mélange avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer et isoler 8 mg de poudre orange avec un rendement de 7%.

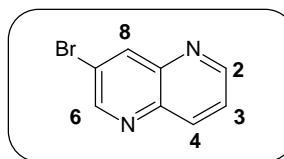
Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,89 (s, 1H, NH) ; 9,33 (sl, 1H, NH) ; 9,12 (d, 1H, H₆, ⁴J=1,8 Hz) ; 8,46 (d, 1H, H₈, ⁴J=1,8 Hz) ; 8,46 (d, 1H, H₄, ³J=9,4 Hz) ; 7,92 (d, 2H, H_a, ³J=8,5 Hz) ; 7,51 (d, H, H₃, ³J=8,8 Hz) ; 7,15 (d, 2H, H_b, ³J=8,5 Hz) ; 3,87 (s, 3H, H_c) ; 3,33 (q, 2H, H_d, ³J=7,1 Hz) ; 1,23 (t, 3H, H_e, ³J=7,1 Hz).

IR, cm⁻¹ : 3421 (νN-H) ; 1689 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 323,2 [M+H]⁺.

7-Bromo-1,5-naphtyridine (34)

Formule : $C_8H_5BrN_2$
Masse molaire : $209,04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Point de fusion : $158-159 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
Rf : 0,77 (CH_2Cl_2 /EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**Méthode A :

Dans 85 mL d'acide sulfurique concentré, introduire successivement 3,58 g (12,9 mmol, 0,13 éq) de sulfate de fer heptahydraté, 44,11 g (198,6 mmol, 2,0 éq) de 3-nitrobenzènesulfonate de sodium et 9,69 g (158,9 mmol, 1,6 éq) d'acide borique. Agiter 30 minutes. Introduire ensuite 42,96 g (466,7 mmol, 4,7 éq) de glycérol, 17,07 g (99,3 mmol, 1,0 éq) de 3-amino-5-bromopyridine **3** et 85 mL d'eau. Agiter pendant 24 heures à $135 \text{ }^\circ\text{C}$. Après un retour à température ambiante, ajouter, avec beaucoup de précautions, une solution aqueuse de soude 8M jusqu'à obtention d'un pH égal à 14. Extraire ensuite le mélange avec de l'acétate d'éthyle. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Évaporer et isoler 9,99 g d'un solide blanc avec un rendement de 48%.

Méthode B :

Introduire 1 g (7,69 mmol, 1 éq) de 1,5-naphtyridine **36** et 1,25 g (15,2 mmol, 1,98 éq) d'acétate de sodium dans 9,84 mL d'acide acétique glacial. Chauffer le mélange réactionnel à $85 \text{ }^\circ\text{C}$ puis ajouter goutte à goutte une solution de 0,43 mL (8,38 mmol, 1,09 éq) de dibrome dans 1,43 mL d'acide acétique glacial. Agiter pendant 24 heures à $85 \text{ }^\circ\text{C}$. Laisser revenir le mélange à température ambiante et ajouter une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 8M pour obtenir un pH de 7. Extraire la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. Rassembler les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer le solvant sous pression réduite. Purifier le résidu obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 99/1. Évaporer le solvant et isoler 645 mg d'un solide blanc avec un rendement de 40%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,12 (d, 1H, H₆, $^4\text{J}=2,0$ Hz) ; 9,08 (dd, 1H, H₂, $^3\text{J}=8,4$ Hz et $^4\text{J}=2,4$ Hz) ; 8,78 (d, 1H, H₈, $^4\text{J}=2,0$ Hz) ; 8,50 (dd, 1H, H₄, $^3\text{J}=8,8$ Hz et $^4\text{J}=2,4$ Hz) ; 7,80 (dd, 1H, H₃, $^3\text{J}=8,8$ Hz et $^3\text{J}=8,4$ Hz).

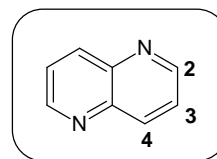
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 152,7 ; 152,1 ; 143,6 ; 141,8 ; 138,5 ; 137,1 ; 125,5 ; 120,1.

IR, cm^{-1} : 677 ($\nu\text{C-Br}$).

Masse (ES), m/z : 209,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 211,0 $[(\text{M}+2)+\text{H}]^+$.

1,5-naphtyridine (36)

Formule : $C_8H_6N_2$
Masse molaire : $130,14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Point de fusion : $71-72 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
Rf : 0,49 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Dans 67 mL d'acide sulfurique concentré, introduire successivement 4,20 g (15 mmol, 0,12 éq) de sulfate de fer heptahydraté, 51,78 g (230 mmol, 1,9 éq) de 3-nitrobenzènesulfonate de sodium et 7,42 g (120 mmol, 1,0 éq) d'acide borique. Agiter 30 minutes. Introduire ensuite 37,5 mL (510 mmol, 4,25 éq) de glycérol, 11,29 g (120 mmol, 1,0 éq) de 3-aminopyridine **35** et 67 mL d'eau. Agiter pendant 24 heures à $135 \text{ }^\circ\text{C}$. Après un retour à température ambiante, ajouter, avec beaucoup de précautions, une solution aqueuse de soude 8M jusqu'à obtention d'un pH égal à 14. Extraire ensuite le mélange avec de l'acétate d'éthyle. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Évaporer et isoler 9,00 g d'un solide rouge avec un rendement de 62%.

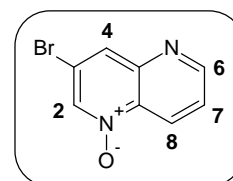
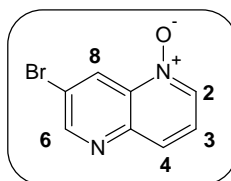
Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 9,05 (dd, 2H, H_2 , $^3\text{J}=4,0 \text{ Hz}$ et $^4\text{J}=1,6 \text{ Hz}$) ; 8,47 (dd, 2H, H_4 , $^3\text{J}=8,4 \text{ Hz}$ et $^4\text{J}=1,6 \text{ Hz}$) ; 7,83 (dd, 2H, H_3 , $^3\text{J}=8,4 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}=4,0 \text{ Hz}$).

Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 151,5 ; 143,5 ; 137,1 ; 125,0.

Masse (ES), m/z : 131,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-Oxyde de 7-bromo-1,5-naphtyridine (39) et 1-oxyde de 3-bromo-1,5-naphtyridine (40)

Formule : $C_8H_5BrN_2O$
 Masse molaire : $225,04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Mode opératoire :**

Introduire 4,43 g (21,2 mmol, 1 éq) de 7-bromo-1,5-naphtyridine **34** dans 165 mL de dichlorométhane. Ajouter ensuite à 0 °C, par petites portions, 5,23 g (21,2 mmol, 1 éq) d'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque. Agiter pendant 18 heures à température ambiante. Réaliser un lavage basique avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/éthanol : 98/2 puis 96/4. Évaporer et isoler 3,08 g de 1-oxyde de 7-bromo-1,5-naphtyridine (solide jaune pâle) avec un rendement de 64% et 1,00 g de 1-oxyde de 3-bromo-1,5-naphtyridine (solide jaune) avec un rendement de 21%.

1-Oxyde de 7-bromo-1,5-naphtyridine

Point de fusion : 148-149 °C (CH_2Cl_2)

Rf : 0,18 (CH_2Cl_2 /EtOH : 96/4)

Spectre RMN 1H (DMSO), δ ppm : 9,21 (d, 1H, H_6 , $^4J=2,1$ Hz) ; 9,10 (d, 1H, H_8 , $^4J=2,1$ Hz) ; 8,75 (d, 1H, H_2 , $^3J=6,1$ Hz) ; 8,06 (d, 1H, H_4 , $^3J=8,8$ Hz) ; 7,80 (dd, 1H, H_3 , $^3J=8,8$ Hz et $^3J=6,1$ Hz).

Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 154,0 ; 143,6 ; 137,8 ; 136,6 ; 129,5 ; 126,4 ; 125,8 ; 120,7.

IR, cm^{-1} : 638 (ν_{C-Br}).

Masse (ES), m/z : 225,0 $[M+H]^+$; 227,0 $[(M+2)+H]^+$.

1-Oxyde de 3-bromo-1,5-naphtyridine

Point de fusion : 153-154 °C (CH₂Cl₂)

Rf : 0,13 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

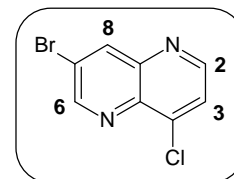
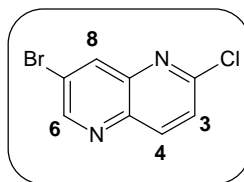
Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,12 (d, 1H, H₆, ³J=4,3 Hz) ; 9,03 (s, 1H, H₂) ; 8,86 (d, 1H, H₈, ³J=7,4 Hz) ; 8,36 (s, 1H, H₄) ; 7,94 (dd, 1H, H₇, ³J=7,4 Hz et ³J=4,3 Hz).

IR, cm⁻¹ : 641 (νC-Br).

Masse (ES), m/z : 225,0 [M+H]⁺ ; 227,0 [(M+2)+H]⁺.

7-Bromo-2-chloro-1,5-naphtyridine (41) et 7-bromo-4-chloro-1,5-naphtyridine (42)

Formule : $C_8H_4BrClN_2$
 Masse molaire : $243,48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

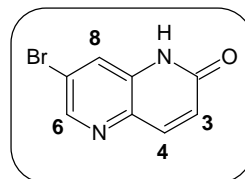
**Mode opératoire :**Méthode A :

Introduire 7,97 g (35,4 mmol, 1 éq) de 1-oxyde de 7-bromo-1,5-naphtyridine **39** et 9,9 mL (106,2 mmol, 3 éq) d'oxychlorure de phosphore dans 600 mL de dichlorométhane. Agiter pendant 18 heures au reflux. Évaporer le dichlorométhane au 3/4. Réaliser ensuite, à 0 °C, l'hydrolyse de l'oxychlorure de phosphore avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M. Extraire ensuite le mélange avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Évaporer et isoler 1,97 g de 7-bromo-2-chloro-1,5-naphtyridine (solide blanc) avec un rendement de 22% et 4,16 g de 7-bromo-4-chloro-1,5-naphtyridine (solide blanc) avec un rendement de 48%.

Méthode B :

Dans un tube scellé, introduire 200 mg (894 μmol , 1 éq) de 7-bromo-1,5-naphtyridin-2(1H)-one **43**, 84 μL (894 μmol , 1 éq) d'oxychlorure de phosphore et 3 mL de dioxane. Placer le mélange sous irradiations micro-ondes pendant 30 minutes à 120 °C avec une puissance de 250 watts et une pression de 3 bars. Évaporer ensuite le mélange sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 98/2. Évaporer et isoler 206 g de 7-bromo-2-chloro-1,5-naphtyridine (solide blanc) avec un rendement de 94%

7-Bromo-2-chloro-1,5-naphtyridinePoint de fusion : 168-169 °C (CH₂Cl₂)Rf : 0,82 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)**Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm** : 9,15 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,79 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,55 (d, 1H, H₄, ³J=8,8 Hz) ; 7,93 (d, 1H, H₃, ³J=8,8 Hz).**Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm** : 152,7 ; 151,6 ; 143,4 ; 141,0 ; 140,9 ; 137,7 ; 126,7 ; 121,5.**IR, cm⁻¹** : 648 (νC-Br).**Masse (ES), m/z** : 242,9 [M+H]⁺ ; 244,9 [(M+2)+H]⁺ ; 246,9 [(M+4)+H]⁺.**7-Bromo-4-chloro-1,5-naphtyridine**Point de fusion : 162-163 °C (CH₂Cl₂)Rf : 0,75 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)**Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm** : 9,22 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,99 (d, 1H, H₂, ³J=4,5 Hz) ; 8,88 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,11 (d, 1H, H₃, ³J=4,5 Hz).**Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm** : 152,8 ; 152,7 ; 144,8 ; 143,1 ; 139,1 ; 138,7 ; 125,4 ; 121,5.**IR, cm⁻¹** : 649 (νC-Br).**Masse (ES), m/z** : 242,9 [M+H]⁺ ; 244,9 [(M+2)+H]⁺ ; 246,9 [(M+4)+H]⁺.

7-Bromo -1,5-naphtyridin-2(1H)-one (43)Formule : $C_8H_5BrN_2O$ Masse molaire : 225,04 g.mol⁻¹Point de fusion : 299-300 °C (CH₂Cl₂)Rf : 0,35 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)**Mode opératoire :**

Introduire 500 mg (2,22 mmol, 1 éq) de 1-oxyde de 7-bromo-1,5-naphtyridine **39** dans 10 mL d'anhydride acétique. Agiter au reflux pendant 24 heures. Laisser le milieu revenir à température ambiante puis ajouter 10 mL d'une solution acide chlorhydrique 1M. Porter le mélange au reflux pendant 4 heures. Laisser revenir à température ambiante. Neutraliser le pH du milieu avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M. Extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Évaporer et isoler 74 mg de 7-bromo-2-chloro-1,5-naphtyridine (solide blanc) avec un rendement de 55%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 11,98 (s, 1H, NH) ; 8,59 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,0 Hz) ; 7,96 (d, 1H, H₄, ³J=6,1 Hz) ; 7,88 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,0 Hz) ; 7,93 (d, 1H, H₃, ³J=6,1 Hz).

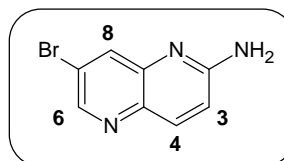
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 161,3 ; 145,1 ; 140,9 ; 136,0 ; 135,6 ; 126,6 ; 124,7 ; 120,6.

IR, cm⁻¹ : 1658 (νC=O) ; 619 (νC-Br).

Masse (ES), m/z : 225,0 [M+H]⁺ ; 227,0 [(M+2)+H]⁺.

7-Bromo-1,5-naphtyridin-2-amine (44)

Formule : $C_8H_6BrN_3$
Masse molaire : $224,05 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Point de fusion : $168\text{-}169 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
Rf : 0,39 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Dans un réacteur scellé, introduire 300 mg (1,23 mmol, 1 éq) de 7-bromo-2-chloro-1,5-naphtyridine **41** et 7 mL (41,6 mmol, 33 éq) d'ammoniaque aqueux à 20% dans 7 mL de dioxane. Agiter pendant 24 heures à $160 \text{ }^\circ\text{C}$. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau puis extraire avec de l'acétate d'éthyle. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/éthanol : 98/2. Évaporer et isoler 220 mg d'un solide blanc avec un rendement de 80%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 8,57 (d, 1H, H_6 , $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,05 (d, 1H, H_8 , $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 7,96 (d, 1H, H_4 , $^3\text{J}=9,1 \text{ Hz}$) ; 6,04 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}=9,1 \text{ Hz}$) ; 6,98 (s, 2H, NH).

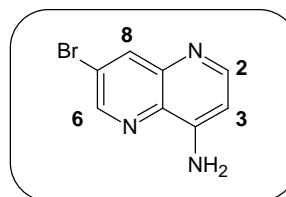
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 159,1 ; 145,1 ; 144,2 ; 138,6 ; 137,7 ; 133,8 ; 119,6 ; 116,9.

IR, cm^{-1} : 3119 (vN-H).

Masse (ES), m/z : 224,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 226,0 $[(\text{M}+2)+\text{H}]^+$.

7-Bromo-1,5-naphtyridin-4-amine (45)

Formule : $C_8H_6BrN_3$
 Masse molaire : $224,05 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $168\text{-}169 \text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)
 Rf : 0,32 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Dans un réacteur scellé, introduire 500 mg (2,04 mmol, 1 éq) de 7-bromo-4-chloro-1,5-naphtyridine **42** et 12 mL (71,3 mmol, 35 éq) d'ammoniaque aqueux à 20% dans 12 mL de dioxane. Agiter pendant 24 heures à $160 \text{ }^\circ\text{C}$. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau puis extraire avec de l'acétate d'éthyle. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/éthanol : 98/2. Évaporer et isoler 350 mg d'un solide blanc avec un rendement de 76%.

Spectre RMN ^1H (DMSO), δ ppm : 8,82 (d, 1H, H_6 , $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,43 (d, 1H, H_8 , $^4\text{J}=2,1 \text{ Hz}$) ; 8,40 (d, 1H, H_2 , $^3\text{J}=5,5 \text{ Hz}$) ; 7,08 (s, 2H, NH) ; 6,79 (d, 1H, H_3 , $^3\text{J}=5,5 \text{ Hz}$).

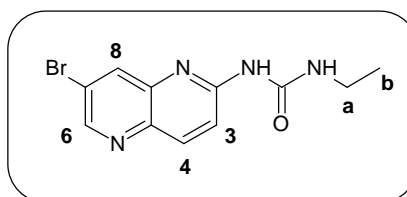
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 152,5 ; 151,9 ; 147,3 ; 144,3 ; 138,0 ; 133,3 ; 120,0 ; 104,4.

IR, cm^{-1} : 3400, 3297 (νNH_2) ; 1640 (δNH_2).

Masse (ES), m/z : 224,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 226,0 $[(\text{M}+2)+\text{H}]^+$.

***N*-(7-Bromo-1,5-naphtyridin-2-yl)-*N'*-éthylurée (**46**)**

Formule : C₁₁H₁₁BrN₄O
 Masse molaire : 295,13 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 225-226 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,45 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Dans un tube scellé, introduire 100 mg (446 µmol, 1 éq) de 7-bromo-1,5-naphtyridin-2-amine **44** et 70 µL (892 µmol, 2 éq) d'isocyanate d'éthyle dans 3 mL de pyridine. Agiter pendant 62 heures à 140 °C. Refroidir le milieu à 0 °C pour faire précipiter l'urée. Filtrer, laver le solide avec de l'eau puis le sécher. Isoler 102 mg d'un solide blanc avec un rendement de 77%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,99 (s, 1H, NH) ; 9,12 (sl, 1H, NH-Et) ; 8,85 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,67 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,29 (d, 1H, H₄, ³J=9,2 Hz) ; 7,69 (d, 1H, H₃, ³J=9,2 Hz) ; 3,37-3,28 (m, 2H, H_a) ; 1,21 (t, 3H, H_b, ³J=7,1 Hz).

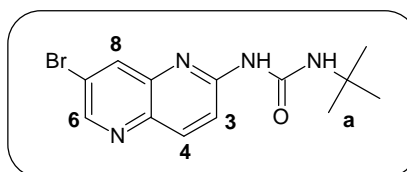
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 154,1 ; 153,5 ; 148,4 ; 141,5 ; 139,0 ; 138,9 ; 135,7 ; 120,2 ; 117,5 ; 34,0 ; 15,3.

IR, cm⁻¹ : 3205 (νN-H) ; 1690 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 295,0 [M+H]⁺ ; 297,0 [(M+2)+H]⁺.

***N*-(7-Bromo-1,5-naphtyridin-2-yl)-*N'*-*tert*-butylurée (**47**)**

Formule : C₁₃H₁₅BrN₄O
 Masse molaire : 323,18 g.mol⁻¹
 Point de fusion : >300 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,43 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Dans un tube scellé, introduire 300 mg (1,34 mmol, 1 éq) de 7-bromo-1,5-naphtyridin-2-amine **44** et 305 µL (2,68 mmol, 2 éq) d'isocyanate de *tert*-butyle dans 6 mL de pyridine. Agiter pendant 24 heures à 140 °C. Après un retour à température ambiante, évaporer le solvant sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer et isoler 398 mg d'un solide blanc avec un rendement de 92%.

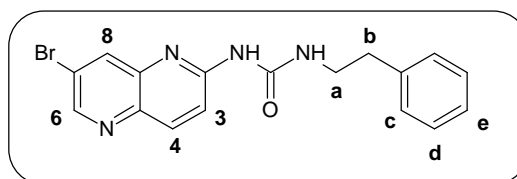
Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,83 (s, 1H, NH) ; 9,07 (s, 1H, NH-*t*Bu) ; 8,86 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,38 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,29 (d, 1H, H₄, ³J=9,2 Hz) ; 7,64 (d, 1H, H₃, ³J=9,2 Hz) ; 1,44 (s, 9H, H_a).

IR, cm⁻¹: 3452 (νN-H) ; 1687 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 323,1 [M+H]⁺ ; 325,0 [(M+2)+H]⁺.

***N*-(7-Bromo-1,5-naphtyridin-2-yl)-*N'*-(2-phényléthyl)urée (48)**

Formule : C₁₇H₁₅BrN₄O
 Masse molaire : 371,23 g.mol⁻¹
 Rf : 0,40 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

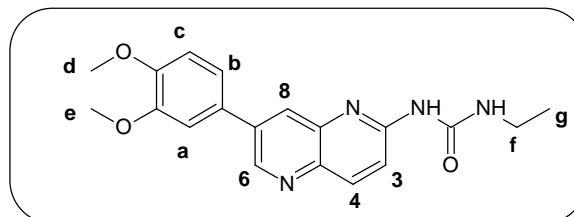
Sous flux d'azote, introduire 201 mg (897 μ mol, 1,0 éq) de 7-bromo-1,5-naphtyridin-2-amine **44** dans 10 mL de pyridine. Ajouter, à 0 °C, 294 mg (993 μ mol, 1,1 éq) de triphosgène. Agiter ensuite le mélange au reflux pendant 1 heure. Revenir à température ambiante. Introduire 238 μ L (1,89 mmol, 2,1 éq) de 2-phényléthylamine. Agiter au reflux pendant 2 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau puis une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5M afin d'ajuster le pH à 7. Extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer le solvant et isoler 80 mg de solide jaune avec un rendement de 24%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 10,03 (s, 1H, NH) ; 9,25 (t, 1H, NH, ³J=4,4 Hz) ; 8,80 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,23 (d, 1H, H₄, ³J=9,2 Hz) ; 8,10 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,4 Hz) ; 7,48 (d, 1H, H₃, ³J=9,2 Hz) ; 7,36-7,24 (m, 5H, H_c, H_d, H_e) ; 3,58 (q, 2H, H_a, ³J=7,2 Hz et ³J=4,4 Hz) ; 2,88 (t, 2H, H_b, ³J=7,2 Hz).

Masse (ES), m/z : 371,1 [M+H]⁺ ; 373,0 [(M+2)+H]⁺.

***N*-[7-(3,4-Diméthoxyphényl)-1,5-naphtyridin-2-yl]-*N'*-éthylurée (**49**)**

Formule : C₁₉H₂₀N₄O₃
 Masse molaire : 352,38 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 218-219 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,17 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 100 mg (338 µmol, 1,00 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-2-yl)-*N'*-éthylurée **46** dans 10 mL d'un mélange dioxane/eau (8/2). Dégazer le milieu pendant 30 min. Introduire 122 mg (676 µmol, 2,00 éq) d'acide 3,4-diméthoxyphénylboronique et 71 mg (676 µmol, 2,00 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire 29 mg (25 µmol, 0,07 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à 90 °C pendant 5 heures. Après un retour à température ambiante, hydrolyser le mélange, filtrer sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 99/1 puis 97/3. Évaporer et isoler 58 mg de poudre orange avec un rendement de 49%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,88 (s, 1H, NH) ; 9,30 (t, 1H, NH-Et, ³J=5,5 Hz) ; 9,16 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,47 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,29 (d, 1H, H₄, ³J=9,1 Hz) ; 7,57-7,45 (m, 3H, H₃, H_a, H_b) ; 7,16 (d, 1H, H_c, ³J= 8,8 Hz) ; 3,94 (s, 3H, H_d) ; 3,87 (s, 3H, H_e) ; 3,29-3,16 (m, 2H, H_f) ; 1,23 (t, 3H, H_g, ³J=7,3 Hz).

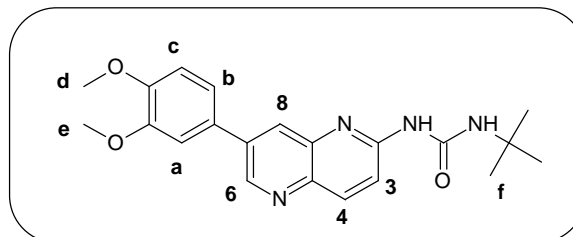
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 154,6 ; 153,3 ; 149,6 ; 149,5 ; 147,1 ; 141,2 ; 139,4 ; 138,9 ; 136,7 ; 130,2 ; 129,3 ; 120,1 ; 116,7 ; 112,5 ; 111,2 ; 56,0 ; 55,8 ; 34,2 ; 15,6.

IR, cm⁻¹ : 3442 (νN-H) ; 1656 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 353,2 [M+H]⁺.

N-tert-Butyl-N'-[7-(3,4-diméthoxyphényl)-1,5-naphtyridin-2-yl]urée (50)

Formule : C₂₁H₂₄N₄O₃
 Masse molaire : 380,44 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 279-280 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,28 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 100 mg (0,31 mmol, 1,00 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-2-yl)-*N'*-*tert*-butylurée **47** dans 10 mL d'un mélange dioxane/eau (8/2). Dégazer le milieu pendant 30 min. Introduire 112 mg (0,62 mmol, 2,00 éq) d'acide 3,4-diméthoxyphénylboronique et 65 mg (0,62 mmol, 2,00 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire 25 mg (21 µmol, 0,07 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à 90 °C pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau puis ajuster le pH à 7 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M. Filtrer le mélange sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 98/2. Évaporer et isoler 42 mg de poudre jaune pâle avec un rendement de 35%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,71 (s, 1H, NH) ; 9,33 (s, 1H, NH-*t*Bu) ; 9,13 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,29 (d, 1H, H₄, ³J=9,2 Hz) ; 8,19 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,4 Hz) ; 7,57 (d, 1H, H₃, ³J=9,2 Hz) ; 7,49-7,44 (m, 2H, H_a, H_b) ; 7,16 (d, 1H, H_c, ³J=8,4 Hz) ; 3,93 (s, 3H, H_d) ; 3,87 (s, 3H, H_e) ; 1,46 (t, 9H, H_f).

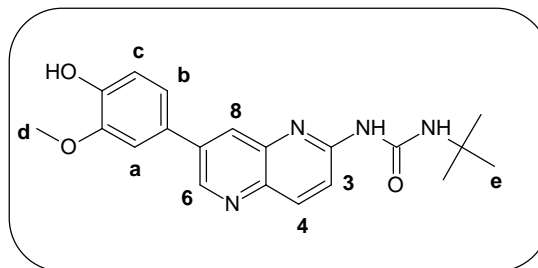
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 153,6 ; 153,4 ; 149,6 ; 149,5 ; 147,3 ; 141,0 ; 139,4 ; 138,9 ; 136,9 ; 129,9 ; 129,3 ; 120,1 ; 116,8 ; 112,6 ; 111,2 ; 55,9 ; 55,8 ; 50,1 ; 29,1

IR, cm⁻¹ : 3442 (νN-H) ; 1684 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 381,2 [M+H]⁺.

N-tert-Butyl-N'-[7-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridin-2-yl]urée (51)

Formule : C₂₀H₂₂N₄O₃
 Masse molaire : 366,41 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 286-287 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,19 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 100 mg (0,309 mmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-2-yl)-*N'*-*tert*-butylurée **47** dans 11 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 230 mg (0,927 mmol, 3 éq) de 2-méthoxy-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénol et 196 mg (1,854 mmol, 6,0 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire enfin 50 mg (43 μmol, 0,14 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Chauffer le mélange à 80 °C pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau puis ajuster le pH à 7 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M. Extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 98/2. Évaporer le solvant et isoler 62 mg de poudre jaunâtre avec un rendement de 53%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,69 (s, 1H, NH) ; 9,42 (s, 1H, OH) ; 9,33 (s, 1H, NH-*t*Bu) ; 9,11 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,27 (d, 1H, H₄, ³J=9,2 Hz) ; 8,15 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,0 Hz) ; 7,55 (d, 1H, H₃, ³J=9,2 Hz) ; 7,46 (d, 1H, H_a, ⁴J=2,0 Hz) ; 7,34 (dd, 1H, H_b, ³J=8,0 Hz et ⁴J=2,0 Hz) ; 6,98 (d, 1H, H_c, ³J=8,0 Hz) ; 3,94 (s, 3H, H_d) ; 1,46 (t, 9H, H_e).

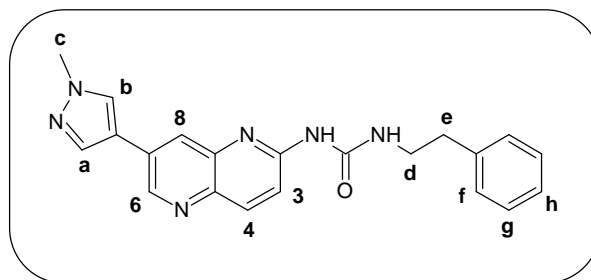
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 158,4 ; 153,5 ; 154,4 ; 148,4 ; 147,7 ; 147,2 ; 140,9 ; 139,2 ; 137,0 ; 129,4 ; 127,8 ; 120,4 ; 116,4 ; 116,2 ; 111,6 ; 56,1 ; 50,0 ; 29,1.

IR, cm⁻¹ : 3510 (νN-H) ; 1691 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 367,2 [M+H]⁺.

***N*-[7-(1-Méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-2-yl]-*N'*-(2-phényléthyl)urée (**52**)**

Formule : C₂₁H₂₀N₆O
 Masse molaire : 372,42 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 237-238 °C (iPr₂O)
 Rf : 0,05 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 70 mg (189 µmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-2-yl)-*N'*-(2-phényléthyl)urée **48** dans 5,5 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 58 mg (278 µmol, 2,0 éq) de 1-méthyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole et 60 mg (567 µmol, 3,0 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire 21 mg (19 µmol, 0,1 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à 80 °C pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau puis filtrer sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4 puis 90/10. Évaporer le solvant, triturer le solide dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 50 mg de poudre blanche avec un rendement de 71%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,92 (s, 1H, NH) ; 9,39 (sl, 1H, NH) ; 9,07 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,45 (s, 1H, H_a) ; 8,22 (d, 1H, H₄, ³J=8,8 Hz) ; 8,15 (s, 1H, H_b) ; 8,03 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,0 Hz) ; 7,44 (d, 1H, H₃, ³J=8,8 Hz) ; 7,39-7,22 (m, 5H, H_f, H_g, H_h) ; 3,98 (s, 3H, H_c) ; 3,62 (q, 2H, H_d, ³J=6,8 Hz et ³J'=6,4 Hz) ; 2,94 (t, 2H, H_e, ³J=6,6 Hz).

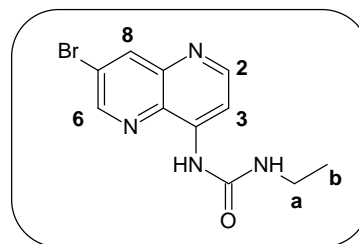
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 154,6 ; 153,2 ; 146,4 ; 141,2 ; 139,7 ; 138,9 ; 138,8 ; 137,0 ; 129,8 ; 129,2 ; 128,9 ; 128,6 ; 127,6 ; 126,3 ; 118,4 ; 116,1 ; 40,7 ; 39,0 ; 35,7.

IR, cm⁻¹ : 3462 (νN-H) ; 1692 (νC=O).

Masse (ES) m/z : 373,2 [M+H]⁺.

***N*-(7-Bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-éthylurée (**53**)**

Formule : C₁₁H₁₁BrN₄O
 Masse molaire : 295,13 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 222-223 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,44 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Dans un tube scellé, introduire 100 mg (446 µmol, 1 éq) de 7-bromo-1,5-naphtyridin-4-amine **45** et 70 µL (892 µmol, 2 éq) d'isocyanate d'éthyle dans 3 mL de pyridine. Agiter pendant 24 heures à 140 °C. Après un retour à température ambiante, évaporer le solvant sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer et isoler 95 mg d'un solide blanc avec un rendement de 84%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,69 (s, 1H, NH) ; 9,01 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,77 (d, 1H, H₂, ³J=4,8 Hz) ; 8,68 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,44 (d, 1H, H₃, ³J=4,8 Hz) ; 7,67 (t, 1H, NH-Et, ³J=5,8 Hz) ; 3,25-3,14 (m, 2H, H_a) ; 1,13 (t, 3H, H_b, ³J=7,0 Hz).

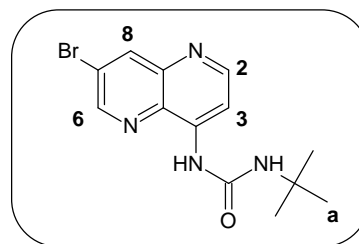
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 154,3 ; 153,5 ; 149,1 ; 144,3 ; 143,5 ; 138,7 ; 133,0 ; 120,6 ; 108,5 ; 34,2 ; 15,2

IR, cm⁻¹ : 3281 (νN-H) ; 1651 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 295,0 [M+H]⁺ ; 297,0 [(M+2)+H]⁺.

***N*-(7-Bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-*tert*-butylurée (54)**

Formule : C₁₃H₁₅BrN₄O
 Masse molaire : 323,19 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 192-193 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,43 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Dans un tube scellé, introduire 500 mg (2,23 mmol, 1 éq) de 7-bromo-1,5-naphtyridin-4-amine **45** et 508 µL (4,46 mmol, 2 éq) d'isocyanate de *tert*-butyle dans 5 mL de pyridine. Agiter pendant 24 heures à 140 °C. Après un retour à température ambiante, évaporer le solvant sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer et isoler 540 mg d'un solide blanc avec un rendement de 75%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,65 (s, 1H, NH) ; 8,98 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,74 (d, 1H, H₂, ³J=5,2 Hz) ; 8,66 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,42 (d, 1H, H₃, ³J=5,2 Hz) ; 7,60 (s, 1H, NH-*t*Bu) ; 1,36 (s, 9H, H_a).

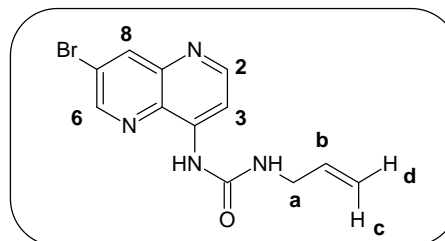
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 153,5 ; 148,8 ; 144,9 ; 143,6 ; 138,7 ; 133,1 ; 120,4 ; 108,5 ; 50,0 ; 28,9.

IR, cm⁻¹: 3340 (νN-H) ; 1678 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 323,1 [M+H]⁺ ; 325,0 [(M+2)+H]⁺.

***N*-Allyl-*N'*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)urée (**55**)**

Formule : C₁₂H₁₁BrN₄O
 Masse molaire : 307,16 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 179-180 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,40 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Dans un tube scellé, introduire 200 mg (0,89 mmol, 1 éq) de 7-bromo-1,5-naphtyridin-4-amine **45** et 158 µL (1,78 µmol, 2 éq) d'isocyanate d'allyle dans 6 mL de pyridine. Agiter pendant 24 heures à 140 °C. Après un retour à température ambiante, évaporer le solvant sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer et isoler 140 mg d'un solide blanc avec un rendement de 51%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,85 (s, 1H, NH) ; 9,02 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,78 (d, 1H, H₂, ³J=5,2 Hz) ; 8,69 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,44 (d, 1H, H₃, ³J=5,2 Hz) ; 7,80 (t, 1H, NH-allyl, ³J=5,6 Hz) ; 5,98-5,87 (m, 1H, H_b) ; 5,26 (dq, 1H, H_c, ²J=3,6 Hz et ³J=17,2 Hz et ⁴J=1,6 Hz) ; 5,15 (dq, 1H, H_d, ²J=3,6 Hz et ³J=10,4 Hz et ⁴J=1,6 Hz) ; 3,87-3,82 (m, 2H, H_a).

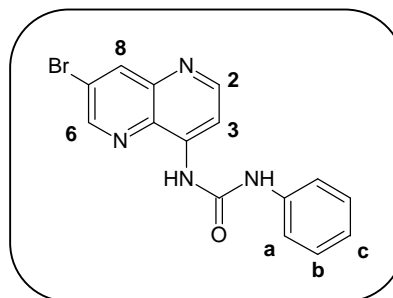
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 154,6 ; 153,9 ; 149,5 ; 147,5 ; 144,3 ; 143,8 ; 139,0 ; 135,8 ; 133,3 ; 120,9 ; 115,7 ; 109,0.

IR, cm⁻¹ : 3277 (νN-H) ; 1652 (νC=O) ; 1556 (νC=C).

Masse (ES), m/z : 307,0 [M+H]⁺ ; 309,0 [(M+2)+H]⁺

***N*-(7-Bromo-1,5-naphtyridin-2-yl)-*N'*-phénylurée (**56**)**

Formule : C₁₅H₁₁BrN₄O
 Masse molaire : 343,18 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 195-196 °C (iPr₂O)
 Rf : 0,60 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Dans un tube scellé, introduire 3 mL de pyridine, 200 mg (0,89 mmol, 1 éq) de 7-bromo-1,5-naphtyridin-4-amine **45** et 192 µL de phénylisocyanate (1,78 mmol, 2 éq). Chauffer le mélange à 140 °C pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, évaporer la pyridine sous pression réduite. Purifier le résidu obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 9/1. Évaporer le solvant et isoler 202 mg de poudre marron avec un rendement de 66%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 10,08 (s, 1H, NH) ; 10,04 (s, 1H, NH-Ph) ; 9,08 (d, 1H H₆, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,86 (d, 1H, H₂, ³J=5,2 Hz) ; 8,74 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,50 (d, 1H, H₃, ³J=5,2 Hz) ; 7,57 (d, 2H, H_a, ³J=7,6 Hz) ; 7,38 (dd, 2H, H_b, ³J=8,4 Hz et ³J=7,6 Hz) ; 7,08 (t, 1H, H_c, ³J=8,4 Hz).

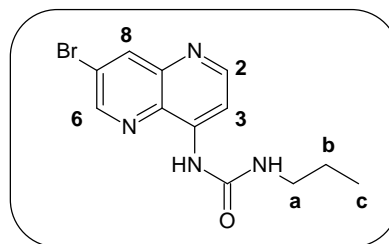
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 153,7 ; 151,9 ; 149,3 ; 143,7 ; 143,5 ; 139,2 ; 139,0 ; 133,1 ; 129,1 ; 122,8 ; 120,6 ; 118,6 ; 109,0.

IR, cm⁻¹ : 3384 (νN-H) ; 1708 (νC=O).

Masse (ES) m/z : 343,0 [M+H]⁺ ; 345,0 [(M+2)+H]⁺.

***N*-(7-Bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-propylurée (**57**)**

Formule : C₁₂H₁₃BrN₄O
 Masse molaire : 309,16 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 173-174 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,40 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'azote, introduire 209 mg (933 µmol, 1,0 éq) de 7-bromo-1,5-naphtyridin-4-amine **45** dans 25 mL de dichlorométhane. Ajouter 5 mL (35,9 mmol, 38 éq) de triéthylamine puis, à 0 °C, ajouter 304 mg (1,02 mmol, 1,1 éq) de triphosgène. Agiter ensuite le mélange au reflux pendant 1 heure. Revenir à température ambiante. Introduire 116 mg (1,96 mmol, 2,1 éq) de propylamine. Agiter au reflux pendant 1,5 heure. Après un retour à température ambiante, hydrolyser le mélange. Extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer le solvant, triturer l'huile dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 151 mg d'une poudre rose avec un rendement de 52%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,72 (s, 1H, NH) ; 8,99 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,76 (d, 1H, H₂, ³J=5,6 Hz) ; 8,66 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,44 (d, 1H, H₃, ³J=5,6 Hz) ; 7,68 (t, 1H, NH-nPr, ³J=5,2 Hz) ; 3,15 (q, 2H, H_a, ³J=6,8 Hz) ; 1,57-1,47 (m, 2H, H_b) ; 0,96 (t, 3H, H_c, ³J=7,3 Hz).

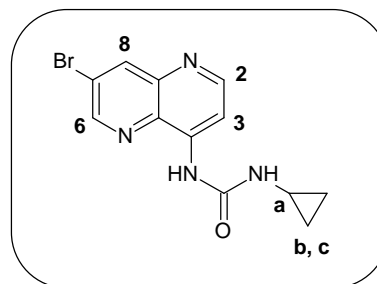
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 154,4 ; 153,5 ; 148,9 ; 144,1 ; 143,6 ; 138,8 ; 133,0 ; 120,4 ; 108,5 ; 40,1 ; 22,8 ; 11,5.

IR, cm⁻¹ : 3276 (νN-H) ; 1650 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 309,0 [M+H]⁺ ; 311,0 [(M+2)+H]⁺.

***N*-(7-Bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-cyclopropylurée (**58**)**

Formule : C₁₂H₁₁BrN₄O
 Masse molaire : 307,14 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 205-206 °C (iPr₂O)
 Rf : 0,43 (CH₂Cl₂/EtOH : 95/5)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'azote, introduire 217 mg (0,968 mmol, 1,0 éq) de 7-bromo-1,5-naphtyridin-4-amine **45** dans 25 mL de dichlorométhane. Ajouter 5 mL (34,9 mmol, 27 éq) de triéthylamine puis, à 0 °C, ajouter 316 mg (1,07 mmol, 1,1 éq) de triphosgène. Agiter ensuite le mélange au reflux pendant 1 heure. Revenir à température ambiante. Introduire 148 µL (2,2 mmol, 2,1 éq) de cyclopropylamine. Agiter au reflux pendant 1,5 heure. Après un retour à température ambiante, hydrolyser le mélange. Extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer le solvant, triturer l'huile dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 196 mg de poudre marron avec un rendement de 65%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,62 (s, 1H, NH) ; 9,00 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,78 (d, 1H, H₂, ³J=5,2 Hz) ; 8,68 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,43 (d, 1H, H₃, ³J=5,2 Hz) ; 7,82 (s, 1H, NH-cPr) ; 2,69-2,63 (m, 1H, H_a) ; 0,72 et 0,47 (sl, 4H, H_b, H_c).

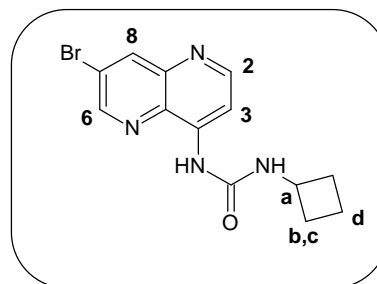
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 155,1 ; 153,6 ; 149,0 ; 143,6 ; 138,8 ; 133,0 ; 120,5 ; 108,5 ; 22,5 ; 6,3.

IR, cm⁻¹ : 3217 (νN-H) ; 1691 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 307,0 [M+H]⁺ ; 309,0 [(M+2)+H]⁺.

***N*-(7-Bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-cyclobutylurée (**59**)**

Formule : C₁₃H₁₃BrN₄O
 Masse molaire : 321,17 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 201-202 °C (iPr₂O)
 Rf : 0,40 (CH₂Cl₂/EtOH : 95/5)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'azote, introduire 200 mg (892 µmol, 1,0 éq) de 7-bromo-1,5-naphtyridin-4-amine **45** dans 25 mL de dichlorométhane. Ajouter 5 mL (35,9 mmol, 40 éq) de triéthylamine puis, à 0 °C, ajouter 291 mg (982 µmol, 1,1 éq) de triphosgène. Agiter ensuite le mélange au reflux pendant 1 heure. Revenir à température ambiante. Introduire 226 mg (2,1 mmol, 2,3 éq) de chlorhydrate de cyclobutylamine. Agiter au reflux pendant 1,5 heure. Après un retour à température ambiante, hydrolyser le mélange. Extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer le solvant, triturer l'huile dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 202 mg d'une poudre blanche avec un rendement de 70%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,62 (s, 1H, NH) ; 9,01 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,77 (d, 1H, H₂, ³J=5,2 Hz) ; 8,68 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,41 (d, 1H, H₃, ³J=5,2 Hz) ; 7,98 (d, 1H, NH-cBu, ³J=7,6 Hz) ; 4,25-4,16 (m, 1H, H_a) ; 2,32-2,44 et 1,95-1,84 (m, 4H, H_b, H_c) ; 1,75-1,64 (m, 2H, H_d).

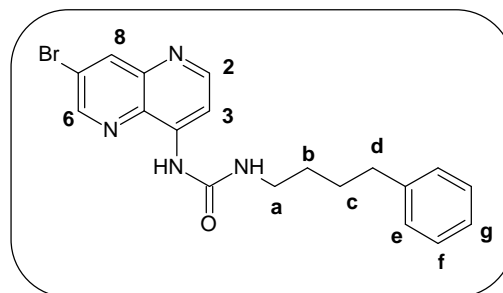
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 153,5 ; 153,2 ; 149,0 ; 143,9 ; 143,6 ; 138,8 ; 133,0 ; 120,4 ; 108,5 ; 44,6 ; 30,9 ; 14,7.

IR, cm⁻¹ : 3290 (νN-H) ; 1659 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 321,0 [M+H]⁺ ; 323,0 [(M+2)+H]⁺.

***N*-(7-Bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-(4-phénylbutyl)urée (60)**

Formule : $C_{19}H_{19}BrN_4O$
 Masse molaire : $399,28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Point de fusion : $115\text{-}116 \text{ }^\circ\text{C}$ (iPr_2O)
 Rf : 0,45 ($CH_2Cl_2/EtOH$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'azote, introduire 230 mg (1,03 mmol, 1,0 éq) de 7-bromo-1,5-naphtyridin-4-amine **45** dans 25 mL de dichlorométhane. Ajouter 5 mL (35,9 mmol, 35 éq) de triéthylamine puis, à $0 \text{ }^\circ\text{C}$, ajouter 335 mg (1,13 mmol, 1,1 éq) de triphosgène. Agiter ensuite le mélange au reflux pendant 1 heure. Revenir à température ambiante. Introduire 321 mg (2,16 mmol, 2,1 éq) de 4-phénylbutylamine. Agiter au reflux pendant 1,5 heure. Après un retour à température ambiante, hydrolyser le mélange. Extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer le solvant, triturer l'huile dans l'eau pour obtenir un solide brun, filtrer puis triturer ce solide dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 161 mg d'une poudre blanche avec un rendement de 60%.

Spectre RMN 1H (DMSO), δ ppm : 9,72 (s, 1H, NH) ; 9,00 (d, 1H, H_6 , $^4J=2,4$ Hz) ; 8,76 (d, 1H, H_2 , $^3J=5,2$ Hz) ; 8,68 (d, 1H, H_8 , $^4J=2,4$ Hz) ; 8,43 (d, 1H, H_3 , $^3J=5,2$ Hz) ; 7,67 (t, 1H, NH, $^3J=5,2$ Hz) ; 7,33-7,19 (m, 5H, H_e , H_f , H_g) ; 3,21 (q, 2H, H_a , $^3J=6,4$ Hz et $^3J'=5,2$ Hz) ; 2,64 (t, 2H, H_d , $^3J=7,2$ Hz) ; 1,69-1,61 (m, 2H, H_b) ; 1,55-1,49 (m, 2H, H_c).

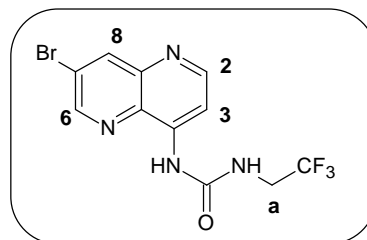
Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 154,4 ; 153,6 ; 148,9 ; 144,1 ; 143,6 ; 142,3 ; 138,8 ; 133,0 ; 128,5 ; 128,4 ; 125,8 ; 120,4 ; 108,5 ; 39,0 ; 35,0 ; 29,2 ; 28,6.

IR, cm^{-1} : 3493 (vN-H) ; 1651 (vC=O).

Masse (ES), m/z : 399,1 $[M+H]^+$; 401,1 $[(M+2)+H]^+$.

***N*-(7-Bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-(2,2,2-trifluoroéthyl)urée (**61**)**

Formule : $C_{11}H_8BrF_3N_4O$
 Masse molaire : $349,11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Rf : 0,42 ($CH_2Cl_2/EtOH$: 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'azote, introduire 216 mg (0,96 mmol, 1,0 éq) de 7-bromo-1,5-naphtyridin-4-amine dans **45** 25 mL de dichlorométhane. Ajouter 5 mL (35,9 mmol, 37 éq) de triéthylamine puis, à 0 °C, ajouter 314 mg (1,06 mmol, 1,1 éq) de triphosgène. Agiter ensuite le mélange au reflux pendant 1 heure. Revenir à température ambiante. Introduire 274 mg (2,16 mmol, 2,1 éq) de chlorhydrate de 2,2,2-trifluoroéthylamine. Agiter au reflux pendant 1,5 heure. Après un retour à température ambiante, hydrolyser le mélange. Extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer le solvant. Récupérer 150 mg d'un mélange 2/1 de *N*-(7-Bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-(2,2,2-trifluoroéthyl)urée/*N-N'*-bis(2,2,2-trifluoroéthyl)urée sous forme d'une poudre blanche.

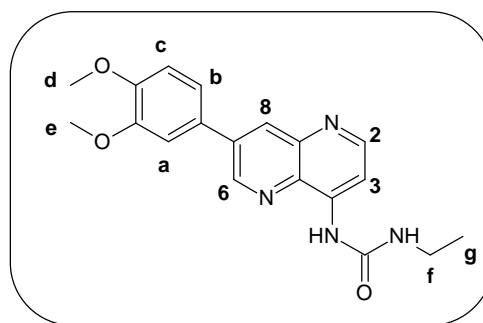
Spectre RMN 1H (DMSO), δ ppm : 9,99 (s, 1H, NH) ; 9,04 (d, 1H, H₆, $^4J=2,0$ Hz) ; 8,82 (d, 1H, H₂, $^3J=5,2$ Hz) ; 8,71 (d, 1H, H₈, $^4J=2,0$ Hz) ; 8,43 (d, 1H, H₃, $^3J=5,2$ Hz) ; 8,30 (t, 1H, NH-CH₂CF₃, $^3J=6,0$ Hz) ; 4,13-4,03 (m, 2H, H_a).

Spectre RMN ^{13}C (DMSO), δ ppm : 157,4 ; 154,9 ; 154,2 ; 150,1 ; 144,0 ; 143,9 ; 139,1 ; 133,4 ; 127,0 ; 124,3 ; 121,4 ; 109,6 ; 41,1.

Masse (ES), m/z : 349,0 [M+H]⁺ ; 351,0 [(M+2)+H]⁺.

***N*-[7-(3,4-Diméthoxyphényl)-1,5-naphtyridin-4-yl]-*N'*-éthylurée (**63**)**

Formule : C₁₉H₂₀N₄O₃
 Masse molaire : 352,38 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 215-216 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,31 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 100 mg (0,338 mmol, 1,00 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-éthylurée **53** dans 10 mL d'un mélange dioxane/eau (8/2). Dégazer le milieu pendant 30 min. Introduire 122 mg (0,676 mmol, 2,00 éq) d'acide 3,4-diméthoxyphénylboronique et 71 mg (0,676 mmol, 2,00 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire 29 mg (25 µmol, 0,07 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à 90 °C pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante, hydrolyser le mélange, filtrer sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/éthanol : 98/2. Évaporer et isoler 80 mg de poudre blanche avec un rendement de 67%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,69 (s, 1H, NH) ; 9,23 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,77 (d, 1H, H₂, ³J=5,1 Hz) ; 8,58 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,38 (d, 1H, H₃, ³J=5,1 Hz) ; 7,71 (t, 1H, NH-Et, ³J=5,1 Hz) ; 7,55-7,50 (m, 2H, H_a, H_b) ; 7,17 (d, 1H, H_c, ³J=9,1 Hz) ; 3,95 (s, 3H, H_d) ; 3,87 (s, 3H, H_e) ; 3,29-3,16 (m, 2H, H_f) ; 1,14 (t, 3H, H_g, ³J=7,3 Hz).

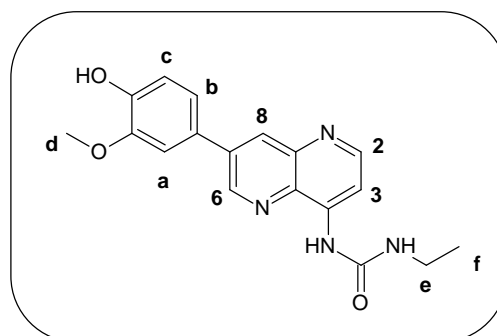
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 154,4 ; 152,7 ; 149,7 ; 149,6 ; 147,2 ; 143,6 ; 143,1 ; 136,8 ; 133,2 ; 133,0 ; 129,0 ; 120,1 ; 112,5 ; 111,2 ; 107,7 ; 55,9 ; 55,8 ; 34,2 ; 15,2.

IR, cm⁻¹ : 3442 (νN-H) ; 1656 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 353,2 [M+H]⁺.

***N*-Éthyl-*N'*-[7-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridin-4-yl]urée (**64**)**

Formule : C₁₈H₁₈N₄O₃
 Masse molaire : 338,36 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 202-203 °C (iPr₂O)
 Rf : 0,17 (CH₂Cl₂/EtOH : 95/5)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 100 mg (0,34 mmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-éthylurée **53** dans 1,1 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 170 mg (0,68 mmol, 2,0 éq) de 2-méthoxy-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénol et 216 mg (1,83 mmol, 6,0 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire enfin 39 mg (34 μmol, 0,1 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Chauffer le mélange à 75 °C pendant 84 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau puis ajuster le pH à 7 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M. Extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 95/5. Évaporer le solvant, triturer l'huile dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 54 mg de poudre jaune avec un rendement de 47%.

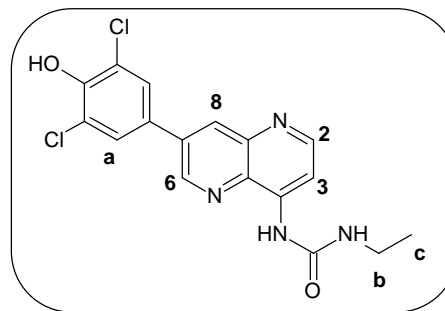
Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,88 (s, 1H, NH) ; 9,49 (s, 1H, OH) ; 9,26 (d, 1H, H₆, ⁴J=1,5 Hz) ; 8,80 (d, 1H, H₂, ³J=5,5 Hz) ; 8,54 (d, 1H, H₈, ⁴J=1,5 Hz) ; 8,43 (d, 1H, H₃, ⁴J=5,5 Hz) ; 7,77 (t, 1H, NH-Et, ³J=5,8 Hz) ; 7,51 (s, 1H, H_a) ; 7,42 (d, 1H, H_b, ³J=7,9 Hz) ; 7,00 (d, 1H, H_c, ³J=7,9 Hz) ; 3,95 (s, 3H, H_d) ; 3,28-3,18 (m, 2H, H_e) ; 1,14 (t, 3H, H_f, ³J=7,3 Hz).

IR, cm⁻¹ : 3369 (νO-H) ; 1702 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 339,1 [M+H]⁺.

***N*-[7-(3,5-Dichloro-4-hydroxyphényl)-1,5-naphtyridin-4-yl]-*N'*-éthylurée (**65**)**

Formule : C₁₇H₁₄Cl₂N₄O₂
 Masse molaire : 378,22 g.mol⁻¹
 Point de fusion : >300 °C (iPr₂O)
 Rf : 0,22 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 90 mg (305 µmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-éthylurée **53** dans 5,5 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 243 mg (884 µmol, 2,9 éq) de 2,6-dichloro-4-(5,5-diméthyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)phénol et 193 mg (1,83 mmol, 6 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire 35 mg (31 µmol, 0,1 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à 80 °C pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante ajouter de l'eau puis ajouter une solution d'acide chlorhydrique jusqu'à obtention d'un pH égal à 4,8. Filtrer sur célite le mélange et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer le solvant, triturer le solide dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 23 mg de poudre orange avec un rendement de 20%.

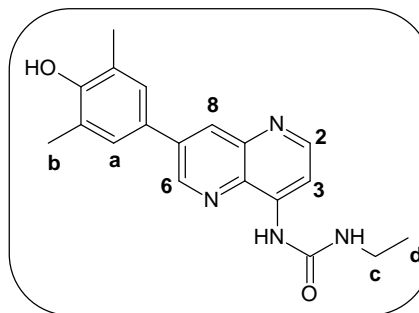
Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 10,59 (s, 1H, OH) ; 9,69 (s, 1H, NH) ; 9,23 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,78 (d, 1H, H₂, ³J=5,2 Hz) ; 8,61 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,40 (d, 1H, H₃, ³J=5,2 Hz) ; 8,05 (s, 2H, H_a) ; 7,73 (t, 1H, NH-Et, ³J=5,6 Hz) ; 3,25-3,17 (m, 2H, H_b) ; 1,14 (t, 3H, H_c, ³J=7,2 Hz).

IR, cm⁻¹ : 3453 (νO-H) ; 1657 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 377,1 [M+H]⁺ ; 379,1 [(M+2)+H]⁺ ; 381,1 [(M+4)+H]⁺.

***N*-[7-(3,5-Diméthyl-4-hydroxyphényl)-1,5-naphtyridin-4-yl]-*N'*-éthylurée (**66**)**

Formule : C₁₉H₂₀N₄O₂
 Masse molaire : 336,39 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 213-214 °C (iPr₂O)
 Rf : 0,18 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 100 mg (339 µmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-éthylurée **53** dans 5,5 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 244 mg (983 µmol, 2,9 éq) de 2,6-diméthyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénol et 215 mg (2,04 mmol, 6 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire 39 mg (34 µmol, 0,1 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à 80 °C pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau, filtrer sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer le solvant, triturer le solide dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 60 mg de poudre jaune avec un rendement de 52%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,69 (s, 1H, NH) ; 9,19 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,75 (d, 1H, H₂, ³J=5,2 Hz) ; 8,66 (s, 1H, OH) ; 8,44 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,36 (d, 1H, H₃, ³J=5,2 Hz) ; 7,70 (t, 1H, NH-Et, ³J=5,6 Hz) ; 7,56 (s, 2H, H_a) ; 3,23-3,19 (m, 2H, H_c) ; 2,32 (s, 6H, H_b) ; 1,14 (t, 3H, H_d, ³J=7,2 Hz).

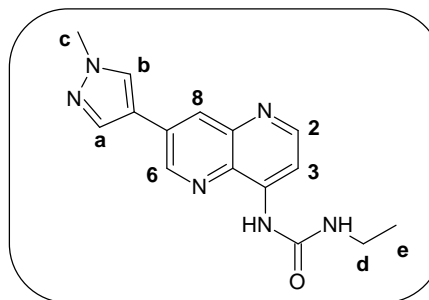
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 154,5 ; 154,4 ; 152,6 ; 147,1 ; 143,6 ; 143,2 ; 137,1 ; 132,7 ; 132,4 ; 127,5 ; 127,0 ; 125,3 ; 107,6 ; 34,2 ; 16,9 ; 15,2.

IR, cm⁻¹ : 3314 (νN-H) ; 3100 (νO-H) ; 1660 (νC=O).

Masse (ES) m/z : 337,2 [M+H]⁺.

***N*-Éthyl-*N'*-[7-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]urée (67)**

Formule : C₁₅H₁₆N₆O
 Masse molaire : 296,33 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 215-216 °C (iPr₂O)
 Rf : 0,10 (CH₂Cl₂/EtOH : 95/5)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 90 mg (0,305 mmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-éthylurée **53** dans 5,5 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 128 mg (0,61 mmol, 2,0 éq) de 1-méthyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole et 97 mg (0,915 mmol, 3,0 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire enfin 35 mg (31 μmol, 0,1 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Chauffer le mélange à 80 °C pendant 5 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau puis extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 95/5 puis 90/10. Évaporer le solvant, triturer le solide dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 51 mg de poudre blanche avec un rendement de 56%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,64 (s, 1H, NH) ; 9,18 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,71 (d, 1H, H₂, ³J=5,1 Hz) ; 8,56 (s, 1H, H_a) ; 8,49 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,32 (d, 1H, H₃, ⁴J=5,1 Hz) ; 8,26 (s, 1H, H_b) ; 7,68 (t, 1H, NH-Et, ³J=5,1 Hz) ; 3,96 (s, 3H, H_c) ; 3,23-3,19 (m, 2H, H_d) ; 1,14 (t, 3H, H_e, ³J=7,2 Hz).

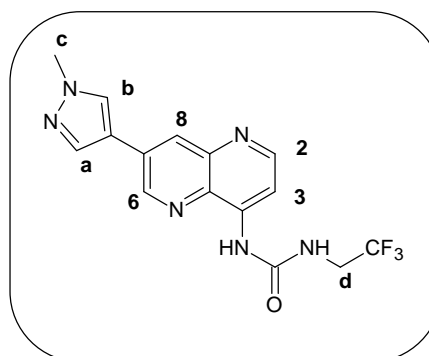
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 159,3 ; 154,5 ; 152,7 ; 146,4 ; 143,6 ; 143,4 ; 137,2 ; 132,5 ; 130,7 ; 130,0 ; 129,4 ; 118,2 ; 39,7 ; 34,2 ; 15,3

IR, cm⁻¹ : 3331 (νN-H) ; 1698 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 297,1 [M+H]⁺.

***N*-[7-(1-Méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]-*N'*-(2,2,2-trifluoroéthyl)urée (**68**)**

Formule : C₁₅H₁₃F₃N₆O
 Masse molaire : 350,29 g.mol⁻¹
 Point de fusion : >300 °C (iPr₂O)
 Rf : 0,05 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 110 mg (315 µmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-(2,2,2-trifluoroéthyl)urée **61** dans 5,5 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 131 mg (630 µmol, 2,0 éq) de 1-méthyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole et 100 mg (945 µmol, 3,0 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire 36 mg (32 µmol, 0,1 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à 80 °C pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau, filtrer sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4 puis 98/2. Évaporer le solvant, triturer le solide dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 71 mg de poudre blanche avec un rendement de 63%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,95 (s, 1H, NH) ; 9,22 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,76 (d, 1H, H₂, ³J=5,2 Hz) ; 8,57 (s, 1H, H_a) ; 8,52 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,33 (t, 1H, NH-CH₂CF₃, ³J=6,4 Hz) ; 8,32 (d, 1H, H₃, ³J=5,2 Hz) ; 8,27 (s, 1H, H_b) ; 4,13-4,02 (m, 2H, H_d) ; 3,96 (s, 3H, H_c).

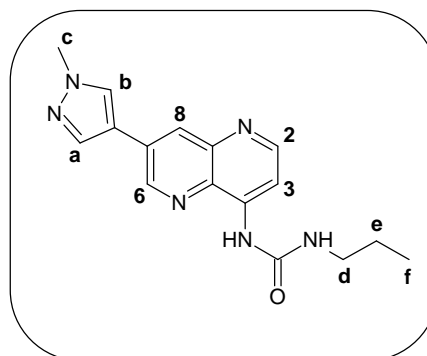
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 154,5 ; 152,7 ; 146,8 ; 143,4 ; 143,1 ; 137,3 ; 132,4 ; 130,6 ; 130,2 ; 129,5 ; 126,6 ; 123,8 ; 118,2 ; 107,9 ; 40,6 ; 39,0.

IR, cm⁻¹ : 3462 (νN-H) ; 1716 (νC=O).

Masse (ES) m/z : 351,1 [M+H]⁺.

***N*-[7-(1-Méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]-*N*'-propylurée (**69**)**

Formule : C₁₆H₁₈N₆O
 Masse molaire : 310,35 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 216-217 °C (iPr₂O)
 Rf : 0,08 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 102 mg (330 µmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N*'-propylurée **57** dans 5,5 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 138 mg (660 µmol, 2,0 éq) de 1-méthyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole et 105 mg (990 µmol, 3,0 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire 38 mg (33 µmol, 0,1 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à 80 °C pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante, évaporer le solvant. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer le solvant, triturer le solide dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 72 mg de poudre blanche avec un rendement de 70%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,68 (s, 1H, NH) ; 9,18 (s, 1H, H₆) ; 8,72 (d, 1H, H₂, ³J=4,8 Hz) ; 8,56 (s, 1H, H_a) ; 8,49 (s, 1H, H₈) ; 8,33 (d, 1H, H₃, ³J=4,8 Hz) ; 8,25 (s, 1H, H_b) ; 7,07 (sl, 1H, NH-nPr) ; 3,96 (s, 3H, H_c) ; 3,15 (q, 2H, H_d, ³J=6,4 Hz) ; 1,56-1,49 (m, 2H, H_e) ; 0,96 (t, 3H, H_f).

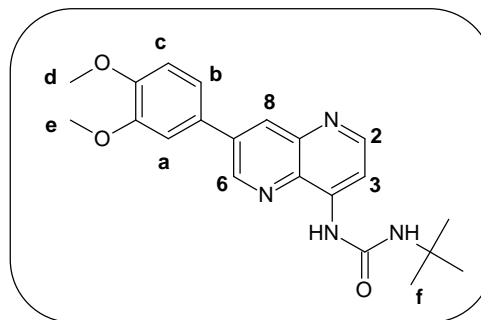
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 154,6 ; 152,6 ; 146,4 ; 143,6 ; 143,4 ; 137,2 ; 132,5 ; 130,6 ; 130,0 ; 129,4 ; 118,2 ; 107,4 ; 41,1 ; 39,0 ; 22,8 ; 11,6.

IR, cm⁻¹ : 3459 (νN-H) ; 1698 (νC=O).

Masse (ES) m/z : 311,2 [M+H]⁺.

N-tert-Butyl-N'-[7-(3,4-diméthoxyphényl)-1,5-naphtyridin-4-yl]urée (70)

Formule : C₂₁H₂₄N₄O₃
 Masse molaire : 380,44 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 215-216 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,29 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 100 mg (0,309 mmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-*tert*-butylurée **54** dans 5 mL de toluène. Dégazer le milieu pendant 30 min et introduire 38 mg (32 µmol, 0,1 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Introduire 117 mg (0,649 mmol, 2,1 éq) d'acide 3,4-diméthoxyphénylboronique dissous à chaud dans 1 mL d'éthanol et 16 mg (2,008 mmol, 6,5 éq) de bicarbonate de sodium dissous dans 5 mL d'eau. Porter ensuite le mélange au reflux pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante, hydrolyser le mélange, filtrer sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 98/2. Évaporer et isoler 61 mg de poudre blanche avec un rendement de 52%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,67 (s, 1H, NH) ; 9,21 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,72 (d, 1H, H₂, ³J=5,5 Hz) ; 8,57 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,36 (d, 1H, H₃, ³J=5,5 Hz) ; 7,63 (s, 1H, NH-*t*Bu) ; 7,55-7,50 (m, 2H, H_a, H_b) ; 7,17 (d, 1H, H_c, ³J=9,1 Hz) ; 3,95 (s, 3H, H_d) ; 3,87 (s, 3H, H_e) ; 1,14 (s, 9H, H_f).

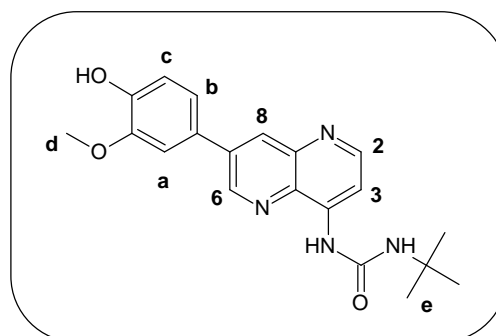
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 153,6 ; 152,6 ; 149,7 ; 149,6 ; 147,1 ; 143,8 ; 143,1 ; 136,7 ; 133,2 ; 133,1 ; 129,0 ; 120,1 ; 112,5 ; 111,3 ; 107,7 ; 55,9 ; 55,8 ; 49,9 ; 28,9.

IR, cm⁻¹ : 3442 (νN-H) ; 1662 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 381,2 [M+H]⁺.

N-tert-Butyl-N'-[7-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridin-4-yl]urée (71)

Formule : C₂₀H₂₂N₄O₃
 Masse molaire : 366,41 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 158-159 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,21 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

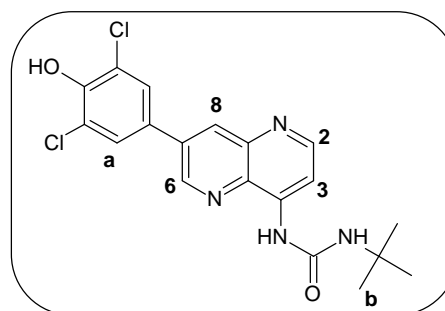
Sous flux d'argon, introduire 141 mg (0,44 mmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-*tert*-butylurée **54** dans 1,1 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 325 mg (1,30 mmol, 2,9 éq) de 2-méthoxy-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénol et 276 mg (2,60 mmol, 6,0 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire enfin 70 mg (60 μmol, 0,13 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Chauffer le mélange à 80 °C pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau puis ajuster le pH à 7 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M. Extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 98/2. Évaporer le solvant, triturer l'huile dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 100 mg de poudre jaune avec un rendement de 62%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,66 (s, 1H, NH) ; 9,41 (s, 1H, OH) ; 9,19 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,73 (d, 1H, H₂, ³J=5,2 Hz) ; 8,53 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,35 (d, 1H, H₃, ⁴J=5,2 Hz) ; 7,62 (s, 1H, NH-*t*Bu) ; 7,50 (d, 1H, H_a, ⁴J= 1,6 Hz) ; 7,40 (dd, 1H, H_b, ³J=8,0 Hz et ⁴J=1,6 Hz) ; 7,99 (d, 1H, H_c, ³J=8,0 Hz) ; 3,95 (s, 3H, H_d) ; 1,14 (s, 9H, H_e).

Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 164,8 ; 153,7 ; 152,6 ; 148,5 ; 147,7 ; 170,1 ; 143,8 ; 143,2 ; 137,0 ; 132,8 ; 127,5 ; 120,4 ; 116,3 ; 111,7 ; 107,7 ; 56,1 ; 49,9 ; 29,0.

IR, cm⁻¹ : 3339 (νO-H) ; 1683 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 367,2 [M+H]⁺.

***N-tert-Butyl-N'*-[7-(3,5-dichloro-4-hydroxyphényl)-1,5-naphtyridin-4-yl]urée (72)**Formule : C₁₉H₁₈Cl₂N₄O₂Masse molaire : 405,27 g.mol⁻¹Point de fusion : >300 °C (iPr₂O)Rf : 0,31 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 10 mg (310 µmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-*tert*-butylurée **54** dans 5,5 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 246 mg (899 µmol, 2,9 éq) de 2,6-dichloro-4-(5,5-diméthyl-1,3,2-dioxaborinane-2-yl)phénol et 196 mg (1,86 mmol, 6 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire 35 mg (31 µmol, 0,1 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à 80 °C pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau puis ajouter une solution d'acide chlorhydrique 1M jusqu'à obtention d'un pH égal à 4,8. Filtrer sur célite le mélange et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer le solvant, triturer le solide dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 52 mg de poudre jaune avec un rendement de 41%.

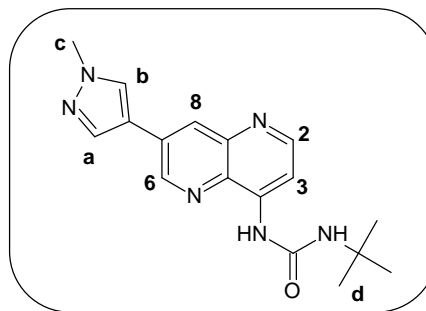
Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 10,57 (s, 1H, NH) ; 9,67 (s, 1H, NH-*t*Bu) ; 9,21 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,75 (d, 1H, H₂, ³J=9,2 Hz) ; 8,60 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,38 (d, 1H, H₃, ³J=9,2 Hz) ; 8,06 (s, 2H, H_a) ; 7,65 (s, 1H, OH) ; 1,38 (t, 9H, H_b).

IR, cm⁻¹ : 3442 (νN-H) ; 1675 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 405,1 [M+H]⁺ ; 407,1 [(M+2)+H]⁺ ; 409,1 [(M+4)+H]⁺

N-tert-Butyl-N'-[7-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]urée (73)

Formule : C₁₇H₂₀N₆O
 Masse molaire : 324,38 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 215-216 °C (iPr₂O)
 Rf : 0,15 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 100 mg (0,309 mmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-*tert*-butylurée **54** dans 10 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 128 mg (0,618 mmol, 2,0 éq) de 1-méthyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole et 96 mg (0,905 mmol, 2,9 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire 35 mg (31 µmol, 0,1 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à 80 °C pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau, filtrer sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 98/2 puis 94/6. Évaporer le solvant, triturer le solide dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 52 mg de poudre jaune pâle avec un rendement de 52%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,61 (s, 1H, NH) ; 9,16 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,70 (d, 1H, H₂, ³J=5,1 Hz) ; 8,56 (s, 1H, H_a) ; 8,48 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,1 Hz) ; 8,31 (d, 1H, H₃, ⁴J=5,1 Hz) ; 8,25 (s, 1H, H_b) ; 7,61 (s, 1H, NH-C(CH₃)₃) ; 3,96 (s, 3H, H_c) ; 1,37 (s, 9H, H_d).

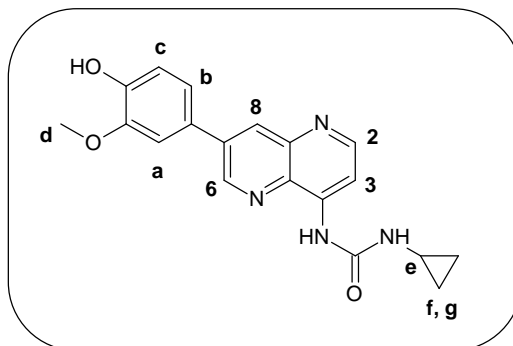
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 153,6 ; 152,6 ; 146,3 ; 143,8 ; 143,4 ; 137,2 ; 132,6 ; 130,6 ; 129,9 ; 129,4 ; 118,2 ; 107,4 ; 49,9 ; 29,0 ; 23,0.

IR, cm⁻¹ : 3359 (νN-H) ; 1700 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 325,2 [M+H]⁺.

***N*-Cyclopropyl-*N'*-[7-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,5-naphtyridin-4-yl]urée (**75**)**

Formule : C₁₉H₁₈N₄O₃
 Masse molaire : 350,37 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 235-236 °C (iPr₂O)
 Rf : 0,22 (CH₂Cl₂/EtOH : 95/5)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 100 mg (0,325 mmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-cyclopropylurée **58** dans 11 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 243 mg (0,975 mmol, 3,0 éq) de 2-méthoxy-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénol et 207 mg (1,954 mmol, 6,0 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire enfin 52 mg (45 µmol, 0,07 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Chauffer le mélange à 90 °C pendant 48 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau puis ajuster le pH à 7 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M. Extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 95/5. Évaporer le solvant, triturer l'huile dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 20 mg de poudre jaune avec un rendement de 17%.

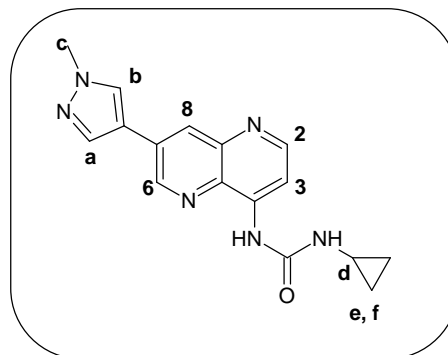
Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,63 (s, 1H, NH) ; 9,42 (s, 1H, OH) ; 9,21 (s, 1H, H₆) ; 8,78 (d, 1H, H₂, ³J=5,2 Hz) ; 8,55 (s, 1H, H₈) ; 8,34 (d, 1H, H₃, ³J=5,2 Hz) ; 7,85 (s, 1H, NH-cPr) ; 7,51 (s, 1H, H_a) ; 7,41 (d, 1H, H_b, ³J=7,2 Hz) ; 6,98 (d, 1H, H_c, ³J=7,2 Hz) ; 3,95 (s, 3H, H_d) ; 2,72-2,64 (m, 1H, H_e) ; 0,74 et 0,50 (sl, 4H, H_f, H_g).

IR, cm⁻¹ : 3514, 3349 (νO-H) ; 3236 (νN-H) ; 1708 (νC=O).

Masse (ES), m/z : 351,1 [M+H]⁺.

***N*-Cyclopropyl-*N'*-[7-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]urée (**76**)**

Formule : C₁₆H₁₆N₆O
 Masse molaire : 308,34 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 223-224 °C (iPr₂O)
 Rf : 0,10 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 100 mg (325 µmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-cyclopropylurée **58** dans 5,5 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 136 mg (650 µmol, 2,0 éq) de 1-méthyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole et 103 mg (975 µmol, 3,0 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire 38 mg (33 µmol, 0,1 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à 80 °C pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau, filtrer sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer le solvant, triturer le solide dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 53 mg de poudre blanche avec un rendement de 58%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,59 (s, 1H, NH) ; 9,18 (d, 1H, H₆, ⁴J=1,6 Hz) ; 8,74 (d, 1H, H₂, ³J=5,2 Hz) ; 8,56 (s, 1H, H_a) ; 8,50 (d, 1H, H₈, ⁴J=1,6 Hz) ; 8,32 (d, 1H, H₃, ³J=5,2 Hz) ; 8,25 (s, 1H, H_b) ; 7,83 (sl, 1H, NH-cPr) ; 3,96 (s, 3H, H_c) ; 2,71-2,64 (m, 1H, H_d) ; 0,73 et 0,49 (sl, 4H, H_e, H_f).

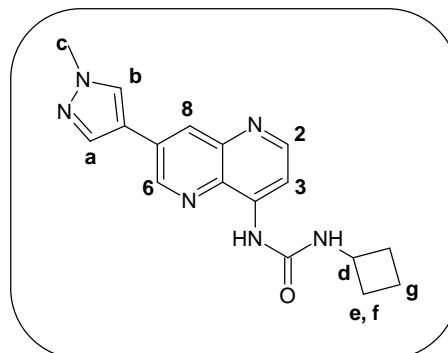
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 155,3 ; 152,7 ; 148,1 ; 146,5 ; 143,4 ; 137,2 ; 132,4 ; 130,7 ; 129,4 ; 118,2 ; 118,0 ; 107,4 ; 39,7 ; 22,5 ; 6,4.

IR, cm⁻¹ : 3352 (νN-H) ; 1707 (νC=O).

Masse (ES) m/z : 309,1 [M+H]⁺.

***N*-Cyclobutyl-*N'*-[7-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]urée (**77**)**

Formule : C₁₇H₁₈N₆O
 Masse molaire : 322,36 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 215-216 °C (iPr₂O)
 Rf : 0,10 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 99 mg (308 µmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-cyclobutylurée **59** dans 5,5 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 128 mg (618 µmol, 2,0 éq) de 1-méthyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole et 97 mg (924 µmol, 3,0 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire 35 mg (31 µmol, 0,1 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à 80 °C pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau, filtrer sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer le solvant, triturer le solide dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 53 mg de poudre jaune pâle avec un rendement de 53%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,57 (s, 1H, NH) ; 9,19 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,71 (d, 1H, H₂, ³J=5,2 Hz) ; 8,56 (s, 1H, H_b) ; 8,49 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,30 (d, 1H, H₃, ⁴J=5,2 Hz) ; 8,26 (s, 1H, H_a) ; 8,00 (d, 1H, NH-cBu, ³J=7,6 Hz) ; 4,26-4,18 (m, 1H, H_d) ; 3,96 (s, 3H, H_c) ; 2,33-2,24 et 1,95-1,86 (m, 4H, H_e, H_f) ; 1,75-1,64 (m, 2H, H_g).

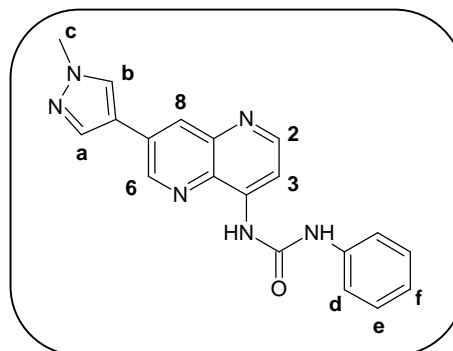
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 153,4 ; 152,6 ; 146,4 ; 143,5 ; 143,4 ; 137,2 ; 132,5 ; 130,7 ; 130,0 ; 129,4 ; 118,2 ; 107,4 ; 44,7 ; 39,0 ; 30,9 ; 14,6.

IR, cm⁻¹ : 3320 (νN-H) ; 1669 (νC=O).

Masse (ES) m/z : 323,2 [M+H]⁺.

***N*-[7-(1-Méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]-*N'*-phénylurée (**78**)**

Formule : C₁₉H₁₆N₆O
 Masse molaire : 344,36 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 294-295 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,63 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 100 mg (0,29 mmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-phenylurée **56** dans 5,5 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 121 mg (0,58 mmol, 2 éq) de 1-méthyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole et 92 mg (0,87 mmol, 3 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire 33 mg (0,22 mmol, 0,1 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter le mélange à 80 °C pendant 24 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau, filtrer sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer le solvant, triturer le solide dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 33 mg de poudre jaune avec un rendement de 33%.

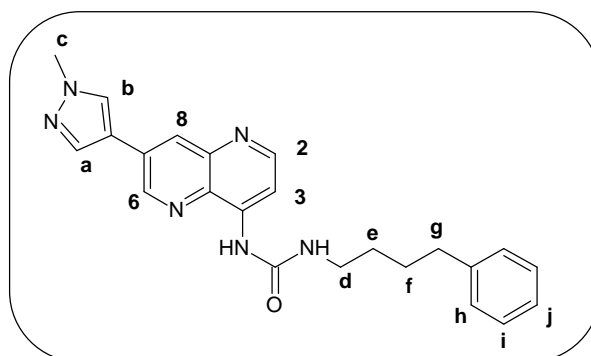
Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 10,10 (s, 1H, NH) ; 10,00 (s, 1H, NH-Ph) ; 9,25 (d, 1H H₆, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,80 (d, 1H, H₂, ³J=5,2 Hz) ; 8,59 (s, 1H, H_a) ; 8,55 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,4 Hz) ; 8,39 (d, 1H, H₃, ³J=5,2 Hz) ; 8,29 (s, 1H, H_b) ; 7,58 (d, 2H, H_d, ³J=7,6 Hz) ; 7,38 (dd, 2H, H_e, ³J=8,4 Hz et ³J=7,6 Hz) ; 7,08 (t, 1H, H_f, ³J=7,2 Hz) ; 3,99 (s, 3H, H_c).

IR, cm⁻¹ : 3452 (νN-H) ; 1717 (νC=O).

Masse (ES) m/z : 345,1 [M+H]⁺.

***N*-[7-(1-Méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]-*N'*-(4-phénylbutyl)urée (**79**)**

Formule : C₂₃H₂₄N₆O
 Masse molaire : 400,48 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 185-186 °C (iPr₂O)
 Rf : 0,03 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 116 mg (291 µmol, 1,0 éq) de *N*-(7-bromo-1,5-naphtyridin-4-yl)-*N'*-(4-phénylbutyl)urée **60** dans 5,5 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 121 mg (582 µmol, 2,0 éq) de 1-méthyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole et 92 mg (873 µmol, 3,0 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire 33 mg (29 µmol, 0,1 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à 80 °C pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau, filtrer sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 92/8. Évaporer le solvant, triturer le solide dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 70 mg de poudre blanche avec un rendement de 60%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,66 (s, 1H, NH) ; 9,18 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,72 (d, 1H, H₂, ³J=5,2 Hz) ; 8,56 (s, 1H, H_a) ; 8,49 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,32 (d, 1H, H₃, ³J=5,2 Hz) ; 8,26 (s, 1H, H_b) ; 7,69 (t, 1H, NH, ³J=6,8 Hz) ; 7,34-7,19 (m, 5H, H_h, H_i, H_j) ; 3,96 (s, 3H, H_c) ; 3,22 (q, 2H, H_d, ³J=6,8 Hz et ³J'=6,4 Hz) ; 2,65 (t, 2H, H_g, ³J=7,6 Hz) ; 1,72-1,64 (m, 2H, H_e) ; 1,56-1,49 (m, 2H, H_f).

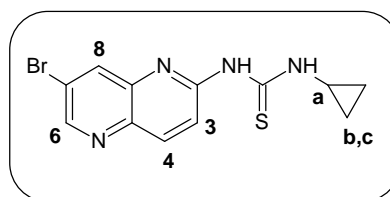
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 154,6 ; 152,6 ; 146,4 ; 143,6 ; 143,4 ; 142,3 ; 137,2 ; 132,5 ; 130,7 ; 130,0 ; 129,4 ; 128,5 ; 128,4 ; 125,9 ; 118,2 ; 107,5 ; 55,1 ; 39,0 ; 35,0 ; 29,3 ; 28,6.

IR, cm⁻¹ : 3462 (νN-H) ; 1695 (νC=O).

Masse (ES) m/z : 401,2 [M+H]⁺.

***N*-(7-Bromo-1,5-naphtyridin-2-yl)-*N'*-cyclopropylthiourée (**80**)**

Formule : C₁₂H₁₁BrN₄S
 Masse molaire : 323,21 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 233-234 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,39 (CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Dans un tube scellé, introduire 132 mg (589 µmol, 1 éq) de 2-amino-7-bromo-1,5-naphtyridine **44** et 109 µL (1,18 mmol, 2 éq) de cyclopropylisothiocyanate dans 3 mL de pyridine. Agiter pendant 24 heures à 140 °C. Après un retour à température ambiante, évaporer le solvant sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer et isoler 109 mg d'un solide blanc avec un rendement de 58%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 11,90 (d, 1H, NH, ³J=4,4 Hz) ; 11,19 (s, 1H, NH) ; 8,90 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,70 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,35 (d, 1H, H₄, ³J=9,2 Hz) ; 7,61 (d, 1H, H₃, ³J=9,2 Hz) ; 3,30-3,24 (m, 1H, H_a) ; 0,92-0,88 (m, 4H, H_b, H_c).

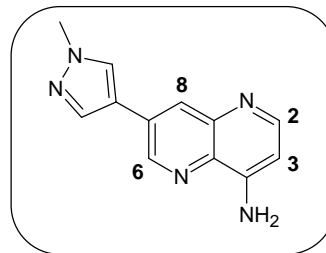
Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 181,0 ; 153,5 ; 149,5 ; 140,8 ; 139,7 ; 139,2 ; 136,0 ; 120,9 ; 118,3 ; 28,0 ; 7,0.

IR, cm⁻¹ : 3442 (νN-H) ; 1241 (νC=S).

Masse (ES), m/z : 323,1 [M+H]⁺ ; 325,1 [(M+2)+H]⁺.

7-(1-Méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-amine (82)

Formule : C₁₂H₁₁N₅
 Masse molaire : 225,24 g.mol⁻¹
 Point de fusion : 197-198 °C (CH₂Cl₂)
 Rf : 0,05(CH₂Cl₂/EtOH : 96/4)

**Mode opératoire :**

Sous flux d'argon, introduire 206 mg (0,920 mmol, 1,0 éq) de 7-bromo-1,5-naphtyridin-4-amine **45** dans 5,5 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10/1). Dégazer le milieu pendant 30 minutes. Introduire 384 mg (1,840 mmol, 2,0 éq) de 1-méthyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole et 292 mg (2,760 mmol, 3,0 éq) de carbonate de sodium. Dégazer le milieu pendant 5 minutes. Introduire 106 mg (92 μmol, 0,1 éq) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Porter ensuite le mélange à 80 °C pendant 16 heures. Après un retour à température ambiante, ajouter de l'eau, filtrer sur célite et extraire avec du dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Chromatographier le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol : 96/4. Évaporer le solvant, triturer le solide dans l'éther diisopropylique, filtrer et isoler 133 mg de poudre orange avec un rendement de 64%.

Spectre RMN ¹H (DMSO), δ ppm : 9,04 (d, 1H, H₆, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,46 (s, 1H, H_a) ; 8,36 (d, 1H, H₂, ³J=4,8 Hz) ; 8,28 (d, 1H, H₈, ⁴J=2,0 Hz) ; 8,18 (s, 1H, H_b) ; 6,89 (s, 2H, NH) ; 6,69 (d, 1H, H₃, ³J=4,8 Hz) ; 3,95 (s, 3H, H_c).

Spectre RMN ¹³C (DMSO), δ ppm : 152,6 ; 150,1 ; 145,4 ; 142,4 ; 137,1 ; 132,4 ; 130,2 ; 129,3 ; 128,6 ; 118,4 ; 103,4 ; 39,0.

IR, cm⁻¹ : 3391, 3163 (νN-H).

Masse (ES), m/z : 226,1 [M+H]⁺.

VII Conclusion et perspectives de recherche

En conclusion, 21 produits finaux ont été synthétisés dont 5 en série 1,5-naphtyridines 2,7-disubstituées et 16 en série 1,5-naphtyridines 4,7-disubstituées.

Leurs synthèses ont été envisagées selon deux voies. La première débuta avec la 3-amino-5-bromopyridine qui a été condensée sur l'oxalacétate de diéthyle. Puis, un motif aryle fut mis en place en position 5 du cycle pyridinique à l'aide d'un couplage de Suzuki. Le cycle naphtyridine a ensuite été obtenu grâce à une cyclisation de Gould-Jacobs. Le composé ainsi synthétisé a alors été engagé dans des étapes successives de chloration, déchloration, et amidification afin d'arriver au dérivé du 1,5-naphtyridin-2-amide. Nous avons alors été confrontés à l'échec de la dégradation d'Hofmann qui aurait dû nous conduire au dérivé de la 1,5-naphtyridin-2-amine. Nous avons donc réorienté la synthèse. Cependant, cet amide pourrait être exploité dans le but d'avoir accès à d'autres types de produits finaux afin d'obtenir une pharmacomodulation plus variée (Figure 85). On pourrait éventuellement fonctionnaliser l'azote de l'amide avec une alkylation¹⁹⁷ ou une arylation¹⁹⁸ pour obtenir **I**. Pour accéder aux aminométhyles **II**, une réduction directe¹⁹⁹ ou indirecte²⁰⁰ pourrait être envisagée. La première méthode consisterait à réduire classiquement le carbonyle amidique. La deuxième partirait de cet amide qui serait transformé en groupement cyano qui, lui-même, subirait ensuite une réduction pour obtenir le groupement aminométhyle.

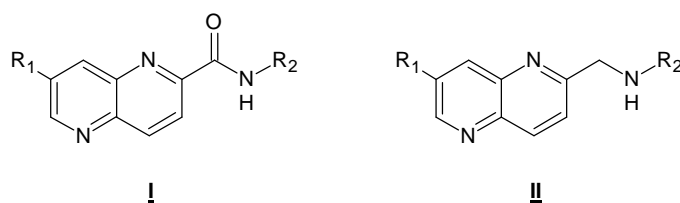


Figure 85

Dans l'optique de créer une voie de synthèse plus convergente et efficace, nous avons fait le choix de construire directement la 1,5-naphtyridine grâce à la réaction de Skraup.

¹⁹⁷ K. Sukata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 838-843.

¹⁹⁸ C. P. Jones *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 7968-7973.

¹⁹⁹ M. Allan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 1218-1223.

²⁰⁰ M. S. Ashwood *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, **2004**, 8, 192-200.

Ensuite, une *N*-oxydation sélective, une chloration et un amination nous ont permis d'avoir accès aux intermédiaires clés : 7-bromo-1,5-naphtyridinamines. Ces derniers nous ont alors ouvert la voie pour la synthèse des 1,5-naphtyridines finales en réalisant tout d'abord l'urée puis en effectuant le couplage de Suzuki. De plus, l'inconvénient de la non-sélectivité de la chloration des dérivés de 1-oxyde de 1,5-naphtyridine s'est transformé en avantage car grâce à cela, nous avons développé deux séries.

Les tests d'activités sur kinase ont permis de découvrir que chaque série a sa spécificité. La série des 1,5-naphtyridines 2,7-disubstituées semble être sélective de la kinase Erk, la série des 1,5-naphtyridines 4,7-disubstituées semble sélective de la kinase Aurora A.

Grâce aux tests ADME, nous avons pu également avoir une idée sur les modifications principales à effectuer. Pour la série des composés 2,7-disubstitués, analogues aux pyrido[2,3-*b*]pyrazines, une pharmacomodulation plus importante devrait être envisagée tout en essayant d'améliorer la solubilité. Pour la série des produits 4,7-disubstitués, la solubilité doit être augmentée mais aussi la pénétration cellulaire.

Pour ce faire, il peut être envisagé d'allonger le motif de la position 7 de la 1,5-naphtyridine (Figure 86) en synthétisant des acides boroniques comportant des enchaînements pyrazolmorpholine, phénylmorpholine, pyrazolpiperazine, phénylpiperazine, *etc.*

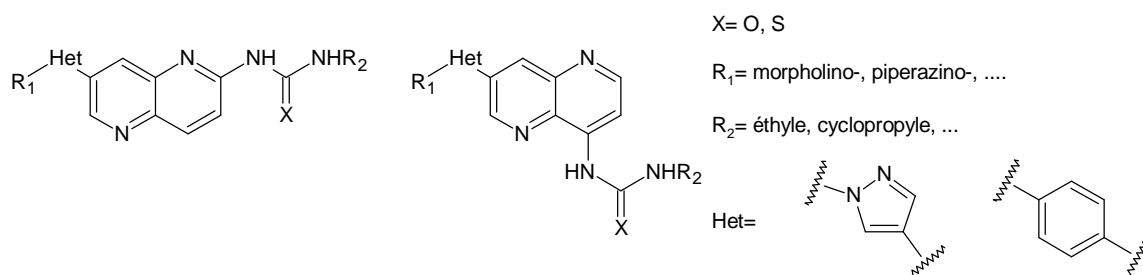


Figure 86

Il peut aussi être projeté de placer un groupement morpholine ou piperazine en méta par rapport à la fonction urée (Figure 87). Pour cela, les 7-bromo-1,5-naphtyridinamine **44** et **45** doivent subir une *N*-oxydation sélective, puis une chloration qui donnera l'accès à de nouveaux intermédiaires clés : les 7-bromo-2-chloro-1,5-naphtyridin-4-amine et 7-bromo-4-chloro-1,5-naphtyridin-2-amine. Ensuite les étapes successives de formation d'urée, de substitution nucléophile aromatique et de couplage de Suzuki devraient permettre l'accès aux produits finaux.

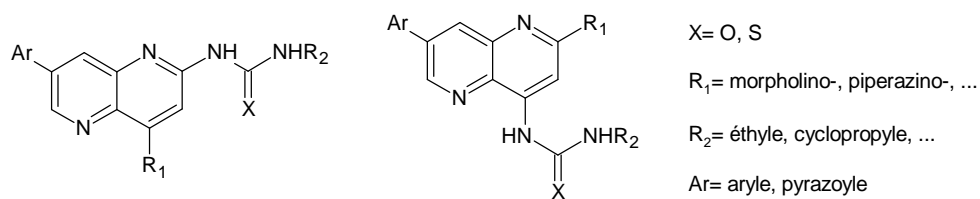


Figure 87

Enfin, dans le but de connaître plus en profondeur l'incidence sur l'activité pharmacologique de la position de l'urée sur le cycle, il serait intéressant de développer une série de 1,5-naphtyridines 3,7-disubstituées (Figure 88).

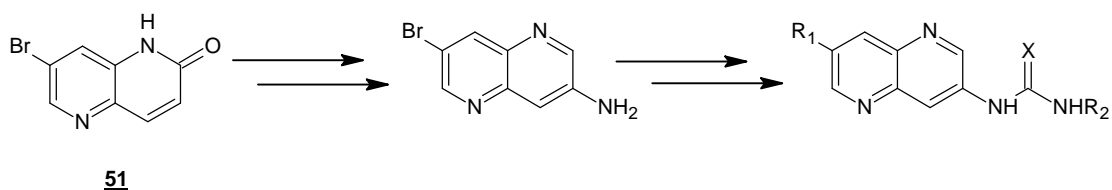


Figure 88

Bibliographie

1. D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay et P. Pisani, Global Cancer Statistics, 2002, *CA. Cancer J. Clin.*, **2005**, 55, 74-108.
2. A. Belot, P. Grosclaude, N. Bossard, E. Jouglu, E. Benhamou, P. Delafosse, A. V. Guizard, F. Molinié, A. Danzon, S. Bara, A. M. Bouvier, B. Trétarre, F. Binder-Foucard, M. Colonna, L. Daubisse, G. Hédelin, G. Launoy, N. Le Stang, M. Maynadié, A. Monnereau, X. Troussard, J. Faivre, A. Collignon, I. Janoray, P. Arveux, A. Buemi, N. Raverdy, C. Schvartz, M. Bovet, L. Chérié-Challine, J. Estève, L. Remontet et M. Velten, Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005, *Rev. Épidémiol. Santé Publique*, **2008**, 56, 159-175.
3. A. Aouba, F. Péquignot, A. Le Toullec et E. Jouglu, Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004, *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, **2007**, 35-36, 305-314.
4. R. Lacave, C.-J. Larsen et J. Robert, *Cancérologie fondamentale*, Ed. John Libbey Eurotext, **2005**.
5. H. F. Lodish, A. Berk, P. Matsudaira, C. A. Kaiser, M. Krieger, M. P. Scott, J. Darnell, L. Zipurski et D. Baltimore, *Biologie moléculaire de la cellule*, Ed. De Boeck, **2005**.
6. P. Autier, P. Boffetta, M. Boniol, P. Boyle, J. Ferlay, A. Aurengo, R. Masse, G. de Thé, R. Monier, M. Tubiana, A. J. Valleron et C. Hill, *Rapport sur les causes du cancer en France*, **2007**.
7. D. Hanahan & R. A. Weinberg, The hallmarks of cancer, *Cell*, **2000**, 100, 57-70.
8. C. Clippe, V. Trillet-Lenoir et G. Freyer, Traitement des cancers. Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade, *La Revue du Praticien*, **2003**, 53, 187-198.
9. B. Besse & J.-C. Soria, Traitement des cancers. Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade, *La Revue du Praticien*, **2007**, 57, 429-440.
10. A. El-Aneed, Current strategies in cancer gene therapy, *Eur. J. Pharmacol.*, **2004**, 498, 1-8.
11. B. Hœrni, *Cancérologie et hématologie*, Ed. Masson, **2001**.
12. P. Parham, *Le système immunitaire*, Ed. De Boeck, **2003**.
13. I. Melero, S. Hervas-Stubbs, M. Glennie, D. M. Pardoll et L. Chen, Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy, *Nat. Rev. Cancer*, **2007**, 7, 95-106.
14. M. Sznol, F. S. Hodi, K. Margolin, D. F. McDermott, M. S. Ernstoff, J. M. Kirkwood, C. Wojtaszek, D. Feltquate et T. Logan, Phase I study of BMS-663513, a fully human

- anti-CD137 agonist monoclonal antibody, in patients with advanced cancer, *J. Clin. Oncol.*, **2008**, 26, 3007.
15. S. R. Rajski & R. M. Williams, DNA cross-linking agents as antitumor drugs, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 2723-2796.
 16. V. Bernades-Genisson, J. Bernadou, I. Berque-Bestel, J. D. Brion, J. Couquelet, M. Cussac, M. Debaert, O. Duval, S. Giorgi-Renault, J. Huet, R. Lacroix, J. Laronze, G. Le Baut, P. Loiseau, A. Nuhrich, J. Poisson, S. Robert-Piessard, C. Tournaire-Arellano, P. Uriac et M. Varache-Lembege, *Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers*, Ed. Tec & Doc, **2003**.
 17. D. L. Boger & H. Cai, Bleomycin: Synthetic and mechanistic studies, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 448-476.
 18. M. A. Jordan & L. Wilson, Microtubules as a target for anticancer drugs, *Nat. Rev. Cancer*, **2004**, 4, 253-265.
 19. T. Hunter, Protein kinases and phosphatases: The Yin and Yang of protein phosphorylation and signaling, *Cell*, **1995**, 80, 225-236.
 20. G. Manning, D. B. Whyte, R. Martinez, T. Hunter et S. Sudarsanam, The protein kinase complement of the human genome, *Science*, **2002**, 298, 1912-1934.
 21. L. N. Johnson, M. E. M. Noble et D. J. Owen, Active and inactive protein kinases: Structural basis for regulation, *Cell*, **1996**, 85, 149-158.
 22. G. Pfitzer, Signal transduction in smooth muscle: Invited review: Regulation of myosin phosphorylation in smooth muscle, *J. Appl. Physiol.*, **2001**, 91, 497-503.
 23. P. Traxler & P. Furet, Strategies toward the design of novel and selective protein tyrosine kinase inhibitors, *Pharmacol. Ther.*, **1999**, 82, 195-206.
 24. G. Kéri, L. Orfi, D. Eros, B. Hegymegi-Barakonyi, C. Szantai-Kis, Z. Horvath, F. Waczek, J. Marosfalvi, I. Szabadkai, J. Pato, Z. Greff, D. Hafenbradl, H. Daub, G. Muller, B. Klebl et A. Ullrich, Signal transduction therapy with rationally designed kinase inhibitors, *Curr. Signal Transduction Ther.*, **2006**, 1, 67-95.
 25. R. Capdeville, E. Buchdunger, J. Zimmermann et A. Matter, Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2002**, 1, 493-502.
 26. T. Schindler, W. Bornmann, P. Pellicena, W. T. Miller, B. Clarkson et J. Kuriyan, Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase, *Science*, **2000**, 289, 1938-1942.
 27. Y. Liu & N. S. Gray, Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations, *Nat. Chem. Biol.*, **2006**, 2, 358-364.

28. J. Zhang, P. L. Yang et N. S. Gray, Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors, *Nat. Rev. Cancer*, **2009**, 9, 28-39.
29. S. Harrison, K. Das, F. Karim, D. Maclean et D. Mendel, Non-ATP-competitive kinase inhibitors - Enhancing selectivity through new inhibition strategies, *Expert Opin. Drug Dis.*, **2008**, 3, 761-774.
30. W. W. Ma & A. A. Adjei, Novel agents on the horizon for cancer therapy, *CA A Cancer Journal for Clinicians*, **2009**, 59, 111-137.
31. Y. Landry & J.-P. Gies, *Pharmacologie. Des cibles vers l'indication thérapeutique*, Ed. Dunod, **2003**.
32. E. Oxelmark & J. J. Hornberg, Finding the way in the jungle of kinase drug targets, *Drug Discov. Today*, **2007**, 4, e91-e95.
33. R. J. Akhurst & R. Derynck, TGF- β signaling in cancer: A double-edged sword, *Trends Cell Biol.*, **2001**, 11, S44-S51.
34. L. Espert, I. Dusanter-Fourt et M. K. Chelbi-Alix, Les régulations négatives de la voie JAK/STAT : Implacation dans la tumorigenèse, *Bull. Cancer*, **2005**, 92, 845-857.
35. A. C. Papageorgiou & L. E. K. Wikman, Is JAK3 a new drug target for immunomodulation-based therapies ?, *Trends Pharmacol. Sci.*, **2004**, 25, 558-562.
36. F. Balkwill, Tumour necrosis factor and cancer, *Nat. Rev. Cancer*, **2009**, 9, 361-371.
37. J.-H. Egberts, V. Cloosters, A. Noack, B. Schniewind, L. Thon, S. Klose, B. Kettler, C. von Forstner, C. Kneitz, J. Tepel, D. Adam, H. Wajant, H. Kalthoff et A. Trauzold, Anti-tumor necrosis factor therapy inhibits pancreatic tumor growth and metastasis, *Cancer Res.*, **2008**, 68, 1443-1450.
38. N. Barker & H. Clevers, Mining the Wnt pathway for cancer therapeutics, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2006**, 5, 997-1014.
39. L. L. Rubin & F. J. de Sauvage, Targeting the Hedgehog pathway in cancer, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2006**, 5, 1026-1033.
40. Site internet, http://www.cellsignal.com/reference/pathway/MAPK_cascades.html.
41. Site internet, http://www.cellsignal.com/reference/pathway/MAPK_ERK_Growth.html.
42. K. Zhu, A. D. Hamilton et S. M. Sebti, Farnesyltransferase inhibitors as anti-cancer agents: Current status, *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **2003**, 4, 1428-1435.
43. D. W. End, G. Smets, A. V. Todd, T. L. Applegate, C. J. Fuery, P. Angibaud, M. Venet, G. Sanz, H. Poignet, S. Skrzat, A. Devine, W. Wouters et C. Bowden, Characterization of the antitumor effects of the selective farnesyl protein transferase inhibitor R115777 in Vivo and in Vitro, *Cancer Res.*, **2001**, 61, 131-137.

44. K. T. Flaherty, Sorafenib in renal cell carcinoma, *Clin. Cancer Res.*, **2007**, 13, 747-752.
45. S. M. Wilhelm, C. Carter, L. Tang, D. Wilkie, A. McNabola, H. Rong, C. Chen, X. Zhang, P. Vincent, M. McHugh, Y. Cao, J. Shujath, S. Gawlak, D. Eveleigh, B. Rowley, L. Liu, L. Adnane, M. Lynch, D. Auclair, I. Taylor, R. Gedrich, A. Voznesensky, B. Riedl, L. E. Post, G. Bollag et P. A. Trail, BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis, *Cancer Res.*, **2004**, 64, 7099-7109.
46. J. Cossrow, B. Guan, A. Ishchenko, J. H. Jones, G. Kumaravel, A. Lugovskoy, H. Peng, N. Powell, B. Raimundo, H. Tanaka, J. Vessels, T. Wynn et Z. Xin, Heterocyclic compounds useful as RAF kinase inhibitors, *brevet*, **2009**, WO2009006404A2.
47. J. F. Ohren, H. Chen, A. Pavlovsky, C. Whitehead, E. Zhang, P. Kuffa, C. Yan, P. McConnell, C. Spessard, C. Banotai, W. T. Mueller, A. Delaney, C. Omer, J. Sebolt-Leopold, D. T. Dudley, I. K. Leung, C. Flamme, J. Warmus, M. Kaufman, S. Barrett, H. Tecele et C. A. Hasemann, Structures of human MAP kinase kinase 1 (MEK1) and MEK2 describe novel noncompetitive kinase inhibition, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **2004**, 11, 1192-1197.
48. N. Aay, N. K. Anand, O. J. Bowles, J. Bussenius, S. Constanzo, J. K. Curtis, L. Dubenko, A. A. Joshi, A. R. Kennedy, A. I. Kim, E. Koltun, J.-C. L. Manalo, C. J. Peto, K. D. Rice et T. H. Tsang, Azetidines as MEK inhibitors for the treatment of proliferative diseases, *brevet*, **2007**, WO2007044515A1.
49. J. N. Miner, M. S. Chapman, B. Quart, A. A. Adjei et C. Yu, Combinations of MEK inhibitors and RAF kinase inhibitors and uses thereof, *brevet*, **2009**, WO2009018238A1.
50. E. Gomez, C. Pritchard et T. P. Herbert, cAMP-dependent protein kinase and Ca²⁺ influx through L-type voltage-gated calcium channels mediate Raf-independent activation of extracellular regulated kinase in response to glucagon-like peptide-1 in pancreatic β -cells, *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277, 48146-48151.
51. K. Balmanno & S. J. Cook, Tumour cell survival signalling by the ERK1/2 pathway, *Cell Death Differ.*, **2008**, 16, 368-377.
52. K.-K. Wong, Recent developments in anti-cancer agents targeting the Ras/Raf/MEK/ERK pathway, *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discovery*, **2009**, 4, 28-35.
53. A. M. Aronov, C. Baker, G. W. Bemis, J. Cao, G. Chen, P. J. Ford, U. A. Germann, J. Green, M. R. Hale, M. Jacobs, J. W. Janetka, F. Maltais, G. Martinez-Botella, M. N. Namchuk, J. Straub, Q. Tang et X. Xie, Flipped out: Structure-guided design of selective pyrazolopyrrole ERK inhibitors, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 1280-1287.

54. Y. Deng, G. W. J. Shipps, A. Copper, Y. Nan, T. Wang, A. Siddiqui, H. Zhu, R. Sun, J. M. Kelly, R. Doll, J. Desai, J. J.-S. Wang, Y. Dong, V. Madison, L. Xiao, A. Hruza et N.-Y. Shih, Novel compounds that are ERK inhibitors, *brevet*, **2007**, US20070232610A1.
55. Site internet, http://www.cellsignal.com/reference/pathway/Akt_PKB.html.
56. C. Garcia-Echeverria & W. R. Sellers, Drug discovery approaches targeting the PI3K/Akt pathway in cancer, *Oncogene*, **2008**, 27, 5511-5526.
57. J. Bloom & M. Pagano, Deregulated degradation of the cdk inhibitor p27 and malignant transformation, *Semin. Cancer Biol.*, **2003**, 13, 41-47.
58. L. Meijer, Le cycle de division cellulaire et sa régulation, *Bull. Cancer*, **2006**, Hors série, 41-53.
59. S. Lapenna & A. Giordano, Cell cycle kinases as therapeutic targets for cancer, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2009**, 8, 547-566.
60. G. Vader & S. M. A. Lens, The Aurora kinase family in cell division and cancer, *Biochim. Biophys. Acta*, **2008**, 1786, 60-72.
61. X. Zhang, Aurora kinases, *Curr. Biol.*, **2008**, 18, R146-R148.
62. J. Fu, M. Bian, Q. Jiang et C. Zhang, Roles of Aurora kinases in mitosis and tumorigenesis, *Mol. Cancer Res.*, **2007**, 5, 1-10.
63. C. Acquaviva & J. Pines, The anaphase-promoting complex/cyclosome: APC/C, *J. Cell Sci.*, **2006**, 119, 2401-2404.
64. J.-G. Delcros & Y. Arlot-Bonnemains, Ubiquitine, protéasome et cancer, *Bull. Cancer*, **2006**, Hors série, 54-60.
65. M. Giannis, T. Evangelos et D. Meletios-Athanassios, Aurora kinases as targets for cancer therapy, *Cancer Treat. Rev.*, **2008**, 34, 175-182.
66. C. Ditchfield, V. L. Johnson, A. Tighe, R. Ellston, C. Haworth, T. Johnson, A. Mortlock, N. Keen et S. S. Taylor, Aurora B couples chromosome alignment with anaphase by targeting BubR1, Mad2, and Cenp-E to kinetochores, *J. Cell Biol.*, **2003**, 161, 267-280.
67. R. W. Wilkinson, R. Odedra, S. P. Heaton, S. R. Wedge, N. J. Keen, C. Crafter, J. R. Foster, M. C. Brady, A. Bigley, E. Brown, K. F. Byth, N. C. Barrass, K. E. Mundt, K. M. Foote, N. M. Heron, F. H. Jung, A. A. Mortlock, F. T. Boyle et S. Green, AZD1152, a selective inhibitor of Aurora B kinase, inhibits human tumor xenograft growth by inducing apoptosis, *Clin. Cancer Res.*, **2007**, 13, 3682-3688.
68. E. A. Harrington, D. Bebbington, J. Moore, R. K. Rasmussen, A. O. Ajose-Adeogun, T. Nakayama, J. A. Graham, C. Demur, T. Hercend, A. Diu-Hercend, M. Su, J. M. C.

- Golec et K. M. Miller, VX-680, a potent and selective small-molecule inhibitor of the Aurora kinases, suppresses tumor growth in vivo, *Nat. Med.*, **2004**, 10, 262-267.
69. J. J. E. M. Kitzen, M. J. A. de Jonge et J. Verweij, Aurora kinase inhibitors, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **2009**, In Press, Corrected Proof.
70. C. Soncini, P. Carpinelli, L. Gianellini, D. Fancelli, P. Vianello, L. Rusconi, P. Storici, P. Zugnoni, E. Pesenti, V. Croci, R. Ceruti, M. L. Giorgini, P. Cappella, D. Ballinari, F. Sola, M. Varasi, R. Bravo et J. Moll, PHA-680632, a novel Aurora kinase inhibitor with potent antitumoral activity, *Clin. Cancer Res.*, **2006**, 12, 4080-4089.
71. S. Emanuel, C. A. Rugg, R. H. Gruninger, R. Lin, A. Fuentes-Pesquera, P. J. Connolly, S. K. Wetter, B. Hollister, W. W. Kruger, C. Napier, L. Jolliffe et S. A. Middleton, The in-vitro and in-vivo effects of JNJ-7706621: A dual inhibitor of cyclin-dependent kinases and Aurora kinases, *Cancer Res.*, **2005**, 65, 9038-9046.
72. J. D. Oslob, M. J. Romanowski, D. A. Allen, S. Baskaran, M. Bui, R. A. Elling, W. M. Flanagan, A. D. Fung, E. J. Hanan, S. Harris, S. A. Heumann, U. Hoch, J. W. Jacobs, J. Lam, C. E. Lawrence, R. S. McDowell, M. A. Nannini, W. Shen, J. A. Silverman, M. M. Sopko, B. T. Tangonan, J. Teague, J. C. Yoburn, C. H. Yu, M. Zhong, K. M. Zimmerman, T. O'Brien et W. Lew, Discovery of a potent and selective Aurora kinase inhibitor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 4880-4884.
73. K. Anderson, Z. Lai, O. B. McDonald, J. D. Stuart, E. N. Nartey, M. A. Hardwicke, K. Newlander, D. Dhanak, J. Adams, D. Patrick, R. A. Copeland, P. J. Tummino et J. Yang, Biochemical characterization of GSK1070916, a potent and selective inhibitor of Aurora B and Aurora C kinases with an extremely long residence time¹, *Biochem. J.*, **2009**, 420, 259-265.
74. J. McLaughlin, V. Markovtsov, H. Li, S. Wong, M. Gelman, Y. Zhu, C. Franci, D. Lang, E. Pali, J. Lasaga, C. Low, F. Zhao, B. Chang, T. Gururaja, W. Xu, M. Baluom, D. Sweeny, D. Carroll, A. Sran, S. Thota, M. Parmer, A. Romane, G. Clemens, E. Grossbard, K. Qu, Y. Jenkins, T. Kinoshita, V. Taylor, S. Holland, A. Argade, R. Singh, P. Pine, D. Payan et Y. Hitoshi, Preclinical characterization of Aurora kinase inhibitor R763/AS703569 identified through an image-based phenotypic screen, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **2009**, In Press, Corrected Proof.
75. M. Antoine, Synthèse et évaluation pharmacologiques de composés indoliques et pyridopyraziniques à visée antitumorale, *Thèse de doctorat*, Université de Nantes, **2005**.
76. M. Baggiolini, B. Dewald et B. Moser, Human chemokines: An update, *Annu. Rev. Immunol.*, **1997**, 15, 675-705.
77. A. Zingoni, H. Soto, J. A. Hedrick, A. Stoppacciaro, C. T. Storlazzi, F. Sinigaglia, D. D'Ambrosio, A. O'Garra, D. Robinson, M. Rocchi, A. Santoni, A. Zlotnik et M. Napolitano, Cutting edge: The chemokine receptor CCR8 is preferentially expressed in Th2 but not Th1 cells, *J. Immunol.*, **1998**, 161, 547-551.

78. J. Jin, Y. Wang, F. Wang, J. K. Kerns, V. M. Vinader, A. P. Hancock, M. J. Lindon, G. I. Stevenson, D. M. Morrow, P. Rao, C. Nguyen, V. J. Barrett, C. Browning, G. Hartmann, D. P. Andrew, H. M. Sarau, J. J. Foley, A. J. Jurewicz, J. A. Fornwald, A. J. Harker, M. L. Moore, R. A. Rivero, K. E. Belmonte et H. E. Connor, Oxazolidinones as novel human CCR8 antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 1722-1725.
79. I. C. B. Marshall, D. E. Owen et S. McNulty, *Measuring Ca²⁺ changes in multiwell format using the fluorometric imaging plate reader*, Ed. Springer, **2005**.
80. C. J. Swanson, M. Bures, M. P. Johnson, A.-M. Linden, J. A. Monn et D. D. Schoepp, Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2005**, 4, 131-144.
81. M. L. Mohler, Y. He, Z. Wu, S.-S. Hong et D. D. Miller, Dissociated non-steroidal glucocorticoids: tuning out untoward effects, *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2007**, 17, 37-58.
82. P. Galatsis, K. Yamagata, J. A. Wendt, C. J. Connolly, J. W. Mickelson, J. B. J. Milbank, S. E. Bove, C. S. Knauer, R. M. Brooker, C. E. Augelli-Szafran, R. D. Schwarz, J. J. Kinsora et K. S. Kilgore, Synthesis and SAR comparison of regioisomeric aryl naphthyridines as potent mGlu5 receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 6525-6528.
83. M. Aregawi, R. Cibulksis, M. Otten, R. Williams et C. Dye, *The world malaria report*, **2008**.
84. R. J. Dern, E. Beutler et A. S. Alving, The hemolytic effect of primaquine. V. Primaquine sensitivity as a manifestation of a multiple drug sensitivity, *J. Lab. Clin. Med.*, **1955**, 45, 30-39.
85. C. M. Link, A. D. Theoharides, J. C. Anders, H. Chung et C. J. Canfield, Structure-activity relationships of putative primaquine metabolites causing methemoglobin formation in canine hemolysates, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1985**, 81, 192-202.
86. S. Zhu, Q. Zhang, C. Gudise, L. Meng, L. Wei, E. Smith et Y. Kong, Synthesis and evaluation of naphthyridine compounds as antimalarial agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 6101-6106.
87. N. von Hentig, Atazanavir/ritonavir: A review of its use in HIV therapy, *Drugs Today*, **2008**, 44, 103-132.
88. Z. K. Sweeney & K. Klumpp, Improving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors for first-line treatment of HIV infection: the development pipeline and recent clinical data, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, **2008**, 11, 458-470.
89. P. Pace & M. Rowley, Integrase inhibitors for the treatment of HIV infection, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, **2008**, 11, 471-479.
90. R. D. MacArthur & Richard M. Novak, Reviews Of anti-infective agents: Maraviroc: The first of a new class of antiretroviral agents, *Clin. Infect. Dis.*, **2008**, 47, 236-241.

91. E. E. Boros, C. E. Edwards, S. A. Foster, M. Fuji, T. Fujiwara, E. P. Garvey, P. L. Golden, R. J. Hazen, J. L. Jeffrey, B. A. Johns, T. Kawasuji, R. Kiyama, C. S. Koble, N. Kurose, W. H. Miller, A. L. Mote, H. Murai, A. Sato, J. B. Thompson, M. C. Woodward et T. Yoshinaga, Synthesis and antiviral activity of 7-benzyl-4-hydroxy-1,5-naphthyridin-2(1*H*)-one HIV integrase inhibitors, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 2754-2761.
92. Y. Landry & Y. Rival, *Dictionnaire pharmaceutique*, Ed. Tec & Doc and EMInter, **2006**.
93. L. Gomez, M. D. Hack, J. Wu, J. J. M. Wiener, H. Venkatesan, A. Santillán Jr, D. J. Pippel, N. Mani, B. J. Morrow, S. T. Motley, K. J. Shaw, R. Wolin, C. A. Grice et T. K. Jones, Novel pyrazole derivatives as potent inhibitors of type II topoisomerases. Part 1: Synthesis and preliminary SAR analysis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 2723-2727.
94. M. T. Bilodeau, A. E. Balitza, J. M. Hoffman, P. J. Manley, S. F. Barnett, D. Defeo-Jones, K. Haskell, R. E. Jones, K. Leander, R. G. Robinson, A. M. Smith, H. E. Huber et G. D. Hartman, Allosteric inhibitors of Akt1 and Akt2: A naphthyridinone with efficacy in an A2780 tumor xenograft model, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 3178-3182.
95. G. C. Blobe, W. P. Schieman et H. F. Lodish, Role of Transforming Growth Factor β in human bisease, *N. Engl. J. Med.*, **2000**, 342, 1350-1358.
96. F. Gellibert, J. Woolven, M.-H. Fouchet, N. Mathews, H. Goodland, V. Lovegrove, A. Laroze, V.-L. Nguyen, S. Sautet, R. Wang, C. Janson, W. Smith, G. Krysa, V. Boullay, A.-C. de Gouville, S. Huet et D. Hartley, Identification of 1,5-naphthyridine derivatives as a novel series of potent and selective TGF-Type I receptor inhibitors, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 4494-4506.
97. D. J. Brown, *The naphthyridines*, Ed. John Wiley & Sons, **2008**.
98. T. Sakamoto, Y. Kondo et H. Yamanaka, Condensed heteroaromatic ring systems. IV. Synthesis of naphthyridine derivatives by cyclization of aminopyridineacrylic esters, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **1985**, 33, 4764-4768.
99. Z. Wróbel & M. Makosza, Transformations of o-nitroarylallyl carbanions. Synthesis of quinoline N-oxides and N-hydroxyindoles, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 5315-5326.
100. P. Zakrzewski, M. Gowan, L. A. Trimble et C. K. Lau, ortho-Hydroxyalkylation of aminopyridines: A novel approach to heterocycles, *Synthesis*, **1999**, 11, 1893-1902.
101. V. Oakes & H. N. Rydon, 43. Polyazanaphthalenes. Part V. Some 2,4-disubstituted 1,5-naphthyridines, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 204-208.
102. R. G. Gould & W. A. Jacobs, The synthesis of certain substituted quinolines and 5,6-benzoquinolines, *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 2890-2895.

103. Y. F. Suen, L. Robins, B. Yang, A. S. Verkman, M. H. Nantz et M. J. Kurth, Sulfamoyl-4-oxoquinoline-3-carboxamides: Novel potentiators of defective $\Delta F508$ -cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel gating, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 537-540.
104. B. Banerji, A. Conejo-Garcia, L. A. McNeill, M. A. McDonough, M. R. G. Buck, K. S. Hewitson, N. J. Oldham et C. J. Schofield, The inhibition of factor inhibiting hypoxia-inducible factor (FIH) by β -oxocarboxylic acids, *Chem. Commun.*, **2005**, 5438-5440.
105. S. B. Brown & M. J. S. Dewar, Centrosymmetric 1,5-naphthyridine derivatives: synthesis, tautomerism, and thermal rearrangements, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1331-1337.
106. D. N. Bailey, D. M. Hercules et T. D. Eck, Electronic spectra of 4-hydroxy-1,5-naphthyridine, *Anal. Chem.*, **1967**, 39, 877-880.
107. Y. D. Wang, D. H. Boschelli, S. Johnson et E. Honores, A facile one-pot synthesis of 2-substituted-3-aminoquinolines: preparation of benzo[b]naphthyridine-3-carbonitriles, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2937-2942.
108. G. Barlin & W. Tan, Potential antimalarials. II. *N*-4-substituted 2-methoxy(and 2-hydroxy)-1,5-naphthyridin-4-amines, *Aust. J. Chem.*, **1984**, 37, 2469-2477.
109. A. D. Dunn, Synthesis of novel naphthyridines, *Z. Chem.*, **1990**, 30, 20-21.
110. R. Leardini, D. Nanni, A. Tundo, G. Zanardi et F. Ruggieri, Annulation reactions with iron(III) chloride: oxidation of imines, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1842-1848.
111. Z. H. Skraup, Eine Synthese des Chinolins, *Monatsh. Chem.*, **1880**, 1, 316-318.
112. Z. H. Skraup, Synthetische versuche in der chinolinreihe, *Monatsh. Chem.*, **1881**, 2, 139-170.
113. C. A. Knueppel, Ueber eine verbesserung des Skraupschen verfahrens zur darstellung von chinolin und chinolinderivaten, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1896**, 29, 703-709.
114. B. E. Cohn & R. G. Gustavson, A modification of the Skraup synthesis of quinoline, *J. Am. Chem. Soc.*, **1928**, 50, 2709-2711.
115. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 1, Ed. Wiley & Sons, **1941**, 478-482.
116. E. W. Cohn, A modification of the Skraup synthesis of quinoline, *J. Am. Chem. Soc.*, **1930**, 52, 3685-3688.
117. R. Milcent & F. Chau, *Chimie organique et hétérocyclique*, Ed. EDP Sciences, **2003**.
118. S. E. Denmark & S. Venkatraman, On the mechanism of the Skraup-Doebner-Von Miller quinoline synthesis, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1668-1676.

119. T. P. Forrest, G. A. Dauphinee et W. F. Miles, On the mechanism of the Doebner–Miller reaction, *Can. J. Chem.*, **1969**, 47, 2121-2122.
120. C. C. Tung, 1,2-dihydroquinoline studies--I : The structure of the arylamine-acetone condensation products, *Tetrahedron*, **1963**, 19, 1685-1689.
121. C. F. H. Allen, The naphthyridines, *Chem. Rev.*, **1950**, 47, 275-305.
122. A. G. de Oliveira Santos, W. Klute, J. Torode, V. P. W. Böhm, E. Cabrita, J. Runsink et R. W. Hoffmann, Flexible molecules with defined shape. X. Synthesis and conformational study of 1,5-diaza-cis-decalin, *New J. Chem.*, **1998**, 22, 993-997.
123. W. L. F. Armarego, Naphthyridines. Part III. Tetrahydro- and decahydro-1,5-, -1,6-, -1,7-, and -1,8-naphthyridines, *J. Chem. Soc.*, **1967**, 377-383.
124. R. A. Abramovitch, *Pyridine and its derivatives : Part 2*, Ed. John Wiley & Sons, **1974**.
125. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren et P. Wothers, *Chimie Organique*, Ed. De Boeck, **2003**.
126. E. P. Hart, Naphthyridines. Part I. The chemistry of 1,5-naphthyridine, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1879-1882.
127. W. W. Paudler & D. J. Pokorny, Naphthyridine chemistry. XIII. Meisenheimer reaction of the 1,5- and 1,6-naphthyridine 1-oxides, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 1720-1723.
128. G. R. Newkome & S. J. Garbis, Authenticity of 2,6-dichloro-1,5-naphthyridine, *J. Heterocycl. Chem.*, **1978**, 15, 685.
129. Y. Hamada, I. Takeuchi et M. Hirota, Syntheses of nitrogen-containing compounds. XVII. Improvement of one-step synthesis of naphthyridine derivatives and their methylation with dimethyl sulfoxide in the presence of base, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **1971**, 19, 1751-1755.
130. H. Rapoport & A. D. Batcho, 1,5-Naphthyridine and some of its alkyl derivatives, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 1753-1759.
131. D. J. Pokorny & W. W. Paudler, Naphthyridine chemistry. XVII: Di-N-alkylated naphthyridines, *Can. J. Chem.*, **1973**, 51, 476-481.
132. A. E. Chichibabin, New reaction for compounds containing the pyridine nucleus, *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va.*, **1914**, 46, 1216-1236.
133. W. W. Paudler & T. J. Kress, Naphthyridine chemistry. IX. Bromination and amination of the 1,X-naphthyridines, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 1384-1387.
134. H. J. W. Van den Haak, H. C. Van der Plas et B. Van Veldhuizen, Chichibabin amination of 1,X-naphthyridines. Nuclear magnetic resonance studies on the .sigma.

- adducts of heterocyclic systems with nucleophiles, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2134-2137.
135. J. Meisenheimer, Über pyridin-, chinolin- und isochinolin-*N*-oxyd, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1926**, 59, 1848-1853.
136. H. J. W. Van den Haak & H. C. Van der Plas, NMR investigations on σ -adducts of heterocyclic compounds. 32. Telesubstitutions in heterocyclic systems. 17. Naphthyridines. 15. Occurrence of even telesubstitution in the amination of halo-2,6-naphthyridines, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1673-1677.
137. R. A. VanDahm & W. W. Paudler, Bromination reactions of 1,5- and 1,8-naphthyridine 1-oxides, *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 3068-3073.
138. J. H. Markgraf, H. B. Brown, S. C. Mohr et R. G. Peterson, The rearrangement of pyridine *N*-oxide with acetic anhydride: kinetics and mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 958-961.
139. R. M. Titkova, A. S. Elina, E. A. Trifonova, I. V. Persianova, N. P. Solov'eva, E. M. Peresleni, T. A. Gus'kova et Y. N. Sheinker, Synthesis and properties of 4-substituted 1,5-naphthyridines and their *N*-oxides, *Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y., NY, U. S.)*, **1981**, 17, 583-590.
140. K. Miyaki, Syntheses of naphthyridine derivatives. V. Synthesis of 1,5-naphthyridine derivatives and their hydrogenation, *Yakugaku Zasshi*, **1943**, 62, 257-266.
141. J. T. Adams, C. K. Bradsher, D. S. Breslow, S. T. Amore et C. R. Hauser, Synthesis of antimalarials. VI. Synthesis of certain 1,5- and 1,8-naphthyridine derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 1317-1319.
142. W. Czuba, Synthesis of the isomeric amino- and bromo-1,5-naphthyridines, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1963**, 82, 988-996.
143. E. P. Hart, 40. Naphthyridines. Part III. Hydroxynaphthyridines, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 212-214.
144. M. Woźniak & H. Van Der Plas, Chemistry of nitronaphthyridines, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2000**, 77, 285-343.
145. O. Süs & K. Möller, Über die photosynthese von cyclopentadien- und pyrrolabkömmlingen, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1955**, 593, 91-126.
146. M. Woźniak, σ -Adduct formation. The chemistry of naphthyridines. Part 20. The amination of 3-nitro-1,5-naphthyridines by liquid ammonia / potassium permanganate. A new and convenient amination method, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1983**, 102, 511-513.
147. F. H. Case & J. A. Brennan, Substituted 1,10-phenanthrolines. XI. Aza Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 6297-6301.

148. V. Petrow & B. Sturgeon, 249. Some derivatives of 1,5-naphthyridine, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1157-1160.
149. H. Rapoport, B. Frydman et M. Los, Synthesis of substituted 1,5- and 1,7-naphthyridines and related lactams, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 450-454.
150. J.-P. Corbet & G. Mignani, Selected patented cross-coupling reaction technologies, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 2651-2710.
151. L. Chan, H. Jin, T. Stefanac, W. Wang, J.-F. Lavallée, J. Bédard et S. May, Isoquinoline-6-carboxamides as potent and selective anti-human cytomegalovirus (HCMV) inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 2583-2586.
152. A. Suzuki & N. Miyaura, Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst, *Chem. Commun.*, **1979**, 866 - 867.
153. W. H. Miller, M. A. Seefeld et M. B. Rouse, Naphthalene, quinoline, quinoxaline and naphthyridine derivatives as antibacterial agents and their preparation, pharmaceutical compositions, and use for treatment of bacterial infections, *brevet*, **2006**, WO2006020561.
154. M. T. Bilodeau, C. Chen, N. D. P. Cosford, B. W. Eastman, J. C. Hartnett, E. H. Hu, P. J. Manley, L. A. Neilson, L. R. Tehrani et Z. Wu, Preparation of pyridopyrimidines and naphthyridines as inhibitors of Akt kinase for the treatment of cancer, *brevet*, **2005**, WO2005100356.
155. D. Prim, J.-M. Campagne, D. Joseph et B. Andrioletti, Palladium-catalysed reactions of aryl halides with soft, non-organometallic nucleophiles, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2041-2075.
156. C. Amatore, E. Carre, A. Jutand et Y. Medjour, Decelerating effect of alkenes in the oxidative addition of phenyl iodide to palladium(0) complexes in Heck reactions, *Organometallics*, **2002**, 21, 4540-4545.
157. M. Woźniak & M. Tomula, Amination and synthesis of some nitronaphthyridines, *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 1993, 471-475.
158. M. Grzegozek & B. Szpakiewicz, Methylation of some 3-nitro-1,5-naphthyridines with liquid methylamine/potassium permanganate, *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, 43, 425-430.
159. Y. Hamada, A. Sato et I. Takeuchi, Synthese of nitrogen-containing heterocyclic compounds. XXII. Synthese of pyridonaphthyridines by improved one-step process, *Yakugaku Zasshi*, **1975**, 95, 1492-1497.
160. C.-S. Chang, Y.-T. Lin, S.-R. Shih, C.-C. Lee, Y.-C. Lee, C.-L. Tai, S.-N. Tseng et J.-H. Chern, Design, synthesis, and antipicornavirus activity of 1-[5-(4-arylphenoxy)alkyl]-3-pyridin-4-ylimidazolidin-2-one derivatives, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 3522-3535.

161. G. Jaeschke, R. Porter, B. Büttelmann, S. M. Ceccarelli, W. Guba, B. Kuhn, S. Kolczewski, J. Huwyler, V. Mutel, J.-U. Peters, T. Ballard, E. Prinssen, E. Vieira, J. Wichmann et W. Spooren, Synthesis and biological evaluation of fenobam analogs as mGlu5 receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 1307-1311.
162. N. Kapuriya, K. Kapuriya, X. Zhang, T.-C. Chou, R. Kakadiya, Y.-T. Wu, T.-H. Tsai, Y.-T. Chen, T.-C. Lee, A. Shah, Y. Naliapara et T.-L. Su, Synthesis and biological activity of stable and potent antitumor agents, aniline nitrogen mustards linked to 9-anilinoacridines via a urea linkage, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 5413-5423.
163. A. Takami, M. Iwakubo, Y. Okada, T. Kawata, H. Odai, N. Takahashi, K. Shindo, K. Kimura, Y. Tagami, M. Miyake, K. Fukushima, M. Inagaki, M. Amano, K. Kaibuchi et H. Iijima, Design and synthesis of Rho kinase inhibitors (I), *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 2115-2137.
164. R. A. Porter, W. N. Chan, S. Coulton, A. Johns, M. S. Hadley, K. Widdowson, J. C. Jerman, S. J. Brough, M. Coldwell, D. Smart, F. Jewitt, P. Jeffrey et N. Austin, 1,3-Biarylureas as selective non-peptide antagonists of the orexin-1 receptor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 1907-1910.
165. P. Y. Bruice & T. C. Bruice, Diethyl oxaloacetate. Nonconcerted general catalysis of enolization, tertiary amine catalyzed enolization via an addition-elimination mechanism, and general-acid-catalyzed dehydration and cleavage, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4802-4808.
166. R. L. Dorow, P. M. Herrinton, R. A. Hohler, M. T. Maloney, M. A. Mauragis, W. E. McGhee, J. A. Moeslein, J. W. Strohbach et M. F. Velej, Development of an efficient synthesis of the pyrrolquinolone PHA-529311, *Org. Process Res. Dev.*, **2006**, 10, 493-499.
167. F.-Z. Zradni, J. Hamelin et A. Derdour, Synthesis of amides from esters and amines under microwave irradiation, *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 3525 - 3531.
168. H. E. Baumgarten & A. Staklis, Reactions of amines. XIV. An oxidative rearrangement of amides, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1141-1142.
169. H. E. Baumgarten, H. L. Smith et A. Staklis, Reactions of amines. XVIII. Oxidative rearrangement of amides with lead tetraacetate, *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 3554-3561.
170. T. N. Glasnov, W. Stadlbauer et C. O. Kappe, Microwave-assisted multistep synthesis of functionalized 4-arylquinolin-2(1H)-ones using palladium-catalyzed cross-coupling chemistry, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 3864-3870.
171. Y. Sekiguchi, K. Kanuma, K. Omodera, T.-A. Tran, G. Semple et B. A. Kramer, The pyrimidine derivatives and methods of treatment related to the use thereof, *brevet*, **2005**, WO2005095357A2.
172. R. E. Beevers, G. M. Buckley, N. Davies, J. L. Fraser, F. C. Galvin, D. R. Hannah, A. F. Haughan, K. Jenkins, S. R. Mack, W. R. Pitt, A. J. Ratcliffe, M. D. Richard, V.

- Sabin, A. Sharpe et S. C. Williams, Novel indole inhibitors of IMPDH from fragments: Synthesis and initial structure-activity relationships, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 2539-2542.
173. H. Eckert & B. Forster, Triphosgene, a crystalline phosgene substitute, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 894-895.
174. L. Cotarca, P. Delogu, A. Nardelli et V. Unji, Bis(trichloromethyl) carbonate in organic synthesis, *Synthesis*, **1996**, 5, 553-576.
175. L. L. Hegedus & R. W. McCabe, *Catalyst Poisoning*, Ed. Dekker, **1984**.
176. X.-J. Wang, Y. Xu, L. Zhang, D. Krishnamurthy, L. Nummy, V. Farina et C. H. Senanayake, A practical synthesis of highly functionalized fused 1,6-dihydroimidazo-[1,2-*a*]imidazole-2,5-diones, key intermediates for LFA-1 inhibitors, *Synlett*, **2004**, 15, 2800-2802.
177. P. Zhang, E. Terefenko, J. Kern, A. Fensome, E. Trybulski, R. Unwalla, J. Wrobel, S. Lockhead, Y. Zhu, J. Cohen, M. LaCava, R. C. Winneker et Z. Zhang, 5-(3-Cyclopentyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)-1-methyl-1*H*-pyrrole-2-carbonitrile: A novel, highly potent, selective, and orally active non-steroidal progesterone receptor agonist, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 6556-6564.
178. S. Kondo, Y. Lu, M. Debbas, A. W. Lin, I. Sarosi, A. Itie, A. Wakeham, J. Tuan, C. Saris, G. Elliott, W. Ma, S. Benchimol, S. W. Lowe, T. W. Mak et S. K. Thukral, Characterization of cells and gene-targeted mice deficient for the p53-binding kinase homeodomain-interacting protein kinase 1 (HIPK1), *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2003**, 100, 5431-5436.
179. Z. Wang, N. Bhattacharya, P. F. Mixter, W. Wei, J. Sedivy et N. S. Magnuson, Phosphorylation of the cell cycle inhibitor p21Cip1/WAF1 by Pim-1 kinase, *Biochim. Biophys. Acta*, **2002**, 1593, 45-55.
180. T. Mochizuki, C. Kitanaka, K. Noguchi, T. Muramatsu, A. Asai et Y. Kuchino, Physical and functional interactions between Pim-1 kinase and cdc25A phosphatase. implications for the Pim-1-mediated activation of the c-Myc signaling pathway, *J. Biol. Chem.*, **1999**, 274, 18659-18666.
181. K.-T. Kim, K. Baird, J.-Y. Ahn, P. Meltzer, M. Lilly, M. Levis et D. Small, Pim-1 is up-regulated by constitutively activated FLT3 and plays a role in FLT3-mediated cell survival, *Blood*, **2005**, 105, 1759-1767.
182. J. I. S. MacDonald, E. A. Gryz, C. J. Kubu, J. M. Verdi et S. O. Meakin, Direct binding of the signaling adapter protein Grb2 to the activation loop tyrosines on the nerve growth factor Receptor tyrosine kinase, TrkA, *J. Biol. Chem.*, **2000**, 275, 18225-18233.
183. D. K. Fuhrer & Y.-C. Yang, Complex formation of JAK2 with PP2A, PI3K, and Yes in response to the hematopoietic cytokine interleukin-11, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1996**, 224, 289-296.

184. D. A. Scudiero, R. H. Shoemaker, K. D. Paull, A. Monks, S. Tierney, T. H. Nofziger, M. J. Currens, D. Seniff et M. R. Boyd, Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines, *Cancer Res.*, **1988**, 48, 4827-4833.
185. B. Page, M. Page et C. Noel, A new fluorometric assay for cytotoxicity measurements in vitro, *Int. J. Oncol.*, **1993**, 3, 473-476.
186. J. O'Brien, I. Wilson, T. Orton et F. Pognan, Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity, *Eur. J. Biochem.*, **2000**, 267, 5421-5426.
187. R. K. Pettit, C. A. Weber, M. J. Kean, H. Hoffmann, G. R. Pettit, R. Tan, K. S. Franks et M. L. Horton, Microplate Alamar blue assay for Staphylococcus epidermidis biofilm susceptibility testing, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2005**, 49, 2612-2617.
188. E. H. Kerns & L. Di, *Drug-like properties: Concepts, structure, design and methods*, Ed. Elsevier, **2008**.
189. E. H. Kerns, L. Di, S. Petusky, M. Farris, R. Ley et P. Jupp, Combined application of parallel artificial membrane permeability assay and Caco-2 permeability assays in drug discovery, *J. Pharm. Sci.*, **2004**, 93, 1440-1453.
190. M. Kansy, F. Senner et K. Gubernator, Physicochemical high throughput screening: Parallel artificial membrane permeation assay in the description of passive absorption processes, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1007-1010.
191. F. P. Guengerich, Z.-L. Wu et C. J. Bartleson, Function of human cytochrome P450s: Characterization of the orphans, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2005**, 338, 465-469.
192. J. L. C. M. Dorne, K. Walton et A. G. Renwick, Human variability in CYP3A4 metabolism and CYP3A4-related uncertainty factors for risk assessment, *Food Chem. Toxicol.*, **2003**, 41, 201-224.
193. Q. Ma & A. Y. H. Lu, CYP1A induction and human risk assessment: An evolving tale of in vitro and in vivo studies, *Drug Metab. Dispos.*, **2007**, 35, 1009-1016.
194. C. L. Crespi & D. M. Stresser, Fluorometric screening for metabolism-based drug-drug interactions, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **2000**, 44, 325-331.
195. J. Dunlop & M. Bowlby, Implementing hERG screening early in the preclinical drug discovery, *American Drug Discovery*, **2006**, 1, 8-13.
196. W. Curatolo, Physical chemical properties of oral drug candidates in the discovery and exploratory development settings, *Pharm. Sci. Technol. To.*, **1998**, 1, 387-393.
197. K. Sukata, The selective N-monoalkylation of amides with alkyl halides in the presence of alumina and KOH, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 838-843.

198. C. P. Jones, K. W. Anderson et S. L. Buchwald, Sequential Cu-catalyzed amidation-base-mediated camps cyclization: A two-step synthesis of 2-aryl-4-quinolones from *o*-halophenones, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 7968-7973.
199. M. Allan, S. Manku, E. Therrien, N. Nguyen, S. Styhler, M.-F. Robert, A.-C. Goulet, A. J. Petschner, G. Rahil, A. Robert MacLeod, R. Déziel, J. M. Besterman, H. Nguyen et A. Wahhab, *N*-Benzyl-1-heteroaryl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamides as inhibitors of co-activator associated arginine methyltransferase 1 (CARM1), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 1218-1223.
200. M. S. Ashwood, R. J. Alabaster, I. F. Cottrell, C. J. Cowden, A. J. Davies, U. H. Dolling, K. M. Emerson, A. D. Gibb, D. Hands, D. J. Wallace et R. D. Wilson, Development of a scaleable synthesis of a 3-aminopyrazinone acetamide thrombin inhibitor, *Org. Process Res. Dev.*, **2004**, 8, 192-200.

RÉCAPITULATIF DES PRODUITS FINAUX

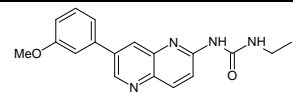
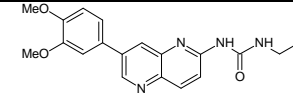
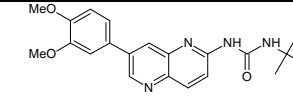
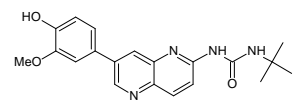
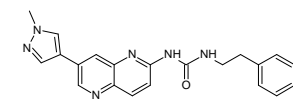
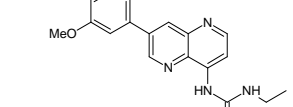
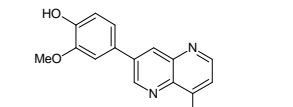
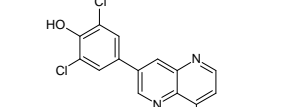
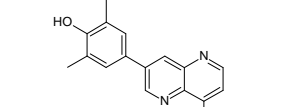
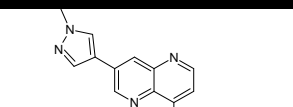
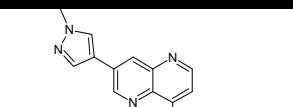
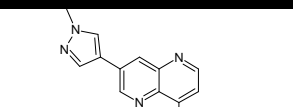
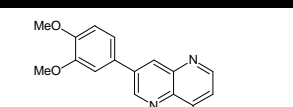
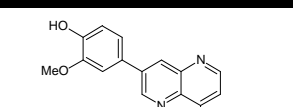
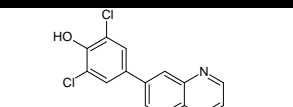
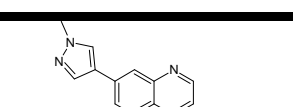
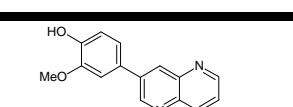
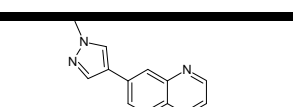
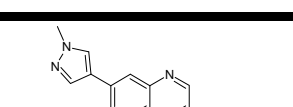
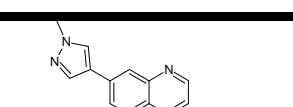
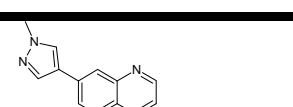
		
33	49	50
		
51	52	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		
73	75	76
		
77	78	79

Tableau 41 : Structure des produits finaux synthésés

SYNTHÈSE ET ÉVALUATION PHARMACOLOGIQUE DE COMPOSÉS
AZAHÉTÉROCYCLIQUES À VISÉ ANTITUMORALE

Résumé :

Malgré la découverte de nouvelles molécules antitumorales et l'application de nouveaux traitements, le cancer reste une des principales causes de décès dans les pays développés. Des travaux antérieurs ont montré que des composés à structure pyrido[2,3-*b*]pyrazine possédaient un niveau d'activité prometteur sur la cascade des MAP kinases impliquée dans la prolifération de nombreux cancers. Nous avons décidé, en collaboration avec les laboratoires Æterna Zentaris, de développer des molécules originales, à structure 1,5-naphthyridine, dérivées des composés précédemment cités. Dans un premier temps, une synthèse efficace a donc été mise au point, puis dans un deuxième temps, une pharmacomodulation couplée à des évaluations pharmacologiques nous ont permis d'obtenir de nouveaux inhibiteurs de kinases.

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL EVALUTATION OF AZAHETEROCYCLIC
COMPOUNDS AS ANTITUMOR AGENTS

Abstract:

Despite the discovery of novel antitumor agents and the application of new therapies, cancer disease is one of the most important cause of death in developed countries. Previous works demonstrated that pyrido[2,3-*b*]pyrazine derivatives exhibited a promising activity on MAP kinases cascade which is involved in tumor proliferation. Thus, we decided, in collaboration with Æterna Zentaris laboratories, to develop new 1,5-naphthyridine compounds derived from the previous ones. First, we perfected an efficient synthesis, then we made pharmacomodulation and pharmacological evaluations to obtain new kinases inhibitors.

Discipline : Pharmacie
Spécialité : Chimie Thérapeutique

Mots clés : Antitumoraux, 1,5-naphthyridine, urées, Aurora, inhibiteurs de kinases, MAP kinases.

Adresse du laboratoire : Laboratoires IICiMed
Service Chimie Thérapeutique
UFR des Sciences Pharmaceutiques
1, rue Gaston Veil
BP 53508
44035 Nantes Cedex 1, France
