

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
8 septembre 2006 (08.09.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/092507 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 253/06 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/000469

(22) Date de dépôt international : 2 mars 2006 (02.03.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0502152 3 mars 2005 (03.03.2005) FR

(71) Déposant : PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR];
45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

(72) Inventeurs; et

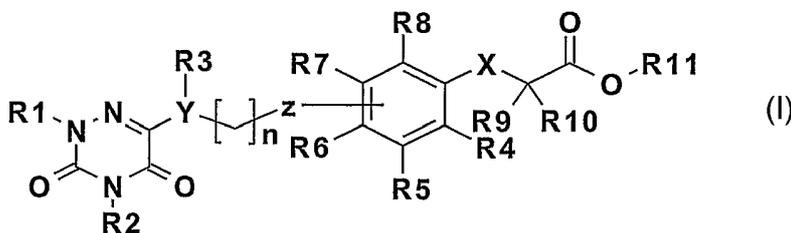
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
DUPONT-PASSELAIGUE, Elisabeth [FR/FR]; 58,
rue de Kervenoeal, F-81100 Castres (FR). LEROY,
Isabelle [FR/FR]; 39, Hameau de Fedevieille, F-81710
Saix (FR). PATOISEAU, Jean-François [FR/FR]; 7,
rue Jules-Ferry, F-81100 Castres (FR). JUNQUERO,
Didier [FR/FR]; 112 Chemin des Fourches, 81100 Castres
(FR). RIVAL, Yves [FR/FR]; 40, rue François Mitterand,
F-81090 Lagarrigue (FR). DELHON, André [FR/FR];
36, rue Hector-Berlioz, F-81100 Castres (FR).

(74) Mandataire : MARTIN, Jean-Jacques et al.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: 1,2,4-TRIAZINE DERIVATIVES, PREPARATION AND USE THEREOF IN HUMAN THERAPY

(54) Titre : DERIVES DE 1,2,4-TRIAZINES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE HU-
MAINE



(57) Abstract: The invention concerns 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine derivatives of general formula (I), wherein: R₁ and R₂, identical or different, represent a branched or linear C₁-C₇ alkyl or alkenyl radical, a C₁-C₆ alkyl radical substituted by groups such as trifluoromethyl, C₅-C₆ cycloalkyl, nitrile, C₁-C₄ alkoxy-carbonylvinyl,

hydroxycarbonylvinyl, C₁-C₄ alkoxy-carbonyl, carboxylate, benzyloxy or phenyl (for which the phenyl ring is optionally substituted by one or more groups such as C₁-C₄ alkoyl, C₁-C₄ alkoxy, nitro, halogen, trifluoromethyl); YR₃ represents oxygen or NR₃ for which R₃ represents hydrogen, a linear or branched C₁-C₇ alkyl or alkenyl radical, a C₁-C₆ alkyl radical substituted by groups such as trifluoromethyl or phenyl (for which the phenyl ring is optionally substituted by one or more groups such as C₁-C₄ alkoyl, C₁-C₄ alkoxy, nitro, halogen, trifluoromethyl); Z represents an oxygen atom or a carbon atom capable of being bound to the ortho, meta or para positions of the phenyl group of formula I; n can be 0 to 5 when Z=C or 2 to 4 when Z=O; X represents oxygen or sulphur; R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ represent hydrogen or fluorine; R₉, R₁₀ and R₁₁ represent hydrogen or a linear or branched C₁-C₅ alkyl group as well as the pharmaceutically acceptable base addition salts, and the various enantiomers of compounds having asymmetric carbons, and their mixtures in all proportions including in particular the racemic mixtures.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine de formule générale (I) dans laquelle - R₁ et R₂ peuvent être identiques ou différents et représentent un radical alkyle ou alkényle linéaire ou branché en C₁-C₇, un radical alkyle en C₁-C₆ substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle, cycloalkyle en C₅-C₆, nitrile, alkoxy-carbonylvinyle en C₁-C₄, hydroxycarbonylvinyle, alkoxy-carbonyl en C₁-C₄, carboxylate, benzyloxy ou phényle (pour lesquels le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄, nitro, halogène, trifluorométhyle). - YR₃ représente l'oxygène ou NR₃ pour lequel R₃ représente l'hydrogène, un radical alcoyle ou alkényle linéaire ou branché en C₁-C₇, un radical alkyle en C₁-C₆ substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle ou phényle (pour lesquels le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄, nitro, halogène, trifluorométhyle) - Z représente un atome d'oxygène ou un atome de carbone pouvant être lié aux positions ortho, meta ou para du groupement phényle de la formule I - n peut-être égal à 0 à 5 lorsque Z=C ou 2 à 4 lorsque Z=O, - X représente l'oxygène ou le soufre - R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ représentent l'hydrogène ou le fluor, - R₉, R₁₀ et R₁₁ représentent l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₅ linéaire ou branché ainsi que les sels d'addition avec les bases pharmaceutiquement acceptables, et les différents énantiomères des composés possédant des carbones asymétriques, ainsi que leurs mélanges en toutes proportions incluant

[Suite sur la page suivante]

WO 2006/092507 A1



(81) **États désignés** (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés** (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasienn (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

DERIVES DE 1,2,4-TRIAZINES, LEUR PREPARATION ET LEUR
APPLICATION EN THERAPEUTIQUE HUMAINE

5 La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine fonctionnalisés en 2, 4 et 6, activant les récepteurs PPAR alpha et/ou gamma, leur préparation et leur application en thérapeutique humaine.

10 Le syndrome métabolique est le résultat d'une résistance périphérique à l'insuline accrue, et se caractérise par une hyper-insulinémie, une intolérance au glucose, une altération du métabolisme des lipides, une hypertension artérielle (Grundy, S.M. : Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1999, **83**, 25F-29F). L'obésité est souvent associée à ces troubles métaboliques, et la conjonction de ces

15 multiples facteurs de risque favorise le développement de la pathologie athéromateuse à l'origine de la thrombose artérielle, aujourd'hui première cause de mortalité dans les régions industrialisées. Les récepteurs aux agents proliférateurs de peroxisomes (PPAR) appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires des facteurs de transcription. Après activation, ils forment

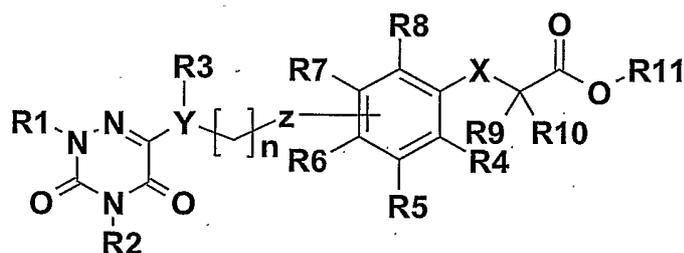
20 un hétérodimère avec le récepteur de l'acide 9-cis rétinolique (RXR) ; ce complexe (PPAR-RXR) se lie spécifiquement sur des séquences d'ADN situées dans des régions régulatrices de gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et glucides (Pineda Torra, I., Gervois, P. and Staels, B. : Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr. Opin. Lipidol.* 1999, **10**, 151-159. Vamecq, J. and Latruffe, N. : Medical significance of peroxisome proliferator-activated

25 receptors. *Lancet* 1999, **354**, 141-148.). L'activation des PPARs d'une part restaure certaines voies métaboliques altérées qui prédisposent à l'athérosclérose, d'autre part réduit les événements inflammatoires qui

30 favorisent le développement et la fissuration de la plaque d'athérome.

Les composés de la présente invention se caractérisent par leur structure originale, leur affinité vis-à-vis des récepteurs PPAR alpha et/ou PPAR gamma et leur profil pharmacologique.

5 Les composés de l'invention correspondent à la formule générale I.



I

dans laquelle

- **R₁** et **R₂** peuvent être identiques ou différents et représentent un radical alkyle ou alkényle linéaire ou branché en C₁-C₇, un radical alkyle en C₁-C₆ substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle, cycloalkyle en C₅-C₆, nitrile, alkoxy-carbonylvinyle en C₁-C₄, hydroxycarbonylvinyle, alkoxy-carbonyl en C₁-C₄, carboxylate, benzyloxy ou phényle (pour lesquels le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄, nitro, halogène, trifluorométhyle).
- **YR₃** représente l'oxygène ou **NR₃** pour lequel **R₃** représente l'hydrogène, un radical alcoyle ou alkényle linéaire ou branché en C₁-C₇, un radical alkyle en C₁-C₆ substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle ou phényle (pour lesquels le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄, nitro, halogène, trifluorométhyle)
- **Z** représente un atome d'oxygène ou un atome de carbone pouvant être lié aux positions ortho, méta ou para du groupement phényle de la formule I

- **n** peut-être égal à 0 à 5 lorsque **Z=C** ou 2 à 4 lorsque **Z=O**,
- **X** représente l'oxygène ou le soufre
- **R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈** représentent l'hydrogène ou le fluor,
- **R₉, R₁₀ et R₁₁** représentent l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₅
5 linéaire ou branché

ainsi que les sels d'addition avec les bases pharmaceutiquement acceptables, et les différents énantiomères des composés possédant des carbones asymétriques, ainsi que leurs mélanges en toutes proportions incluant notamment les mélanges racémiques.

10

L'invention concerne en particulier les composés de formule I dans laquelle :

- **R₁ et R₂** représentent indépendamment l'un de l'autre, un radical alkyle ou alkényle linéaire ou branché en C₁-C₇, un radical alkyle en C₁-C₆
15 substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle, cycloalkyle en C₆, nitrile, phényle (pour lesquels le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄, nitro, halogène, trifluorométhyle),

- 20 - **YR₃** représente l'oxygène ou **NR₃** pour lequel **R₃** représente l'hydrogène, un radical alcoyle ou alkényle linéaire ou branché en C₁-C₇, un radical alkyle en C₁-C₆ substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle ou phényle,

- **Z** représente un atome d'oxygène ou un atome de carbone pouvant
25 être lié aux positions ortho, méta ou para du groupement phényle de la formule I

- **n** peut-être égal à 0 à 5 lorsque **Z=C** ou 2 à 4 lorsque **Z=O**,
- **X** représente l'oxygène ou le soufre

- **R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈** représentent l'hydrogène ou le fluor,

- 30 - **R₉, R₁₀ et R₁₁** représentent l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₅ linéaire ou branché

L'invention concerne plus particulièrement les composés de formule I dans laquelle :

- 5 - R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre, un radical alkyle ou alkényle linéaire ou branché en C_1-C_7 , un radical alkyle en C_1-C_6 substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle ou nitrile,
- YR_3 représente l'oxygène ou NR_3 pour lequel R_3 représente l'hydrogène ou un radical alcoyle linéaire ou branché en C_1-C_7 ,
- 10 - Z représente un atome de carbone pouvant être lié aux positions ortho, méta ou para du groupement phényle de la formule I
- n peut-être égal à 0 à 5,
- X représente l'oxygène ou le soufre
- R_4, R_5, R_6, R_7 et R_8 représentent l'hydrogène ou le fluor,
- R_9, R_{10} et R_{11} représentent l'hydrogène ou un groupement alkyle en C_1-C_5
- 15 linéaire ou branché, en particulier R_9 et R_{10} représentent le groupement méthyle et R_{11} l'hydrogène ou le groupement éthyle,

L'invention concerne encore plus particulièrement des dérivés de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine de formule I dans laquelle :

- 20 - R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre, un radical alkyle ou alkényle linéaire ou ramifié en C_1-C_7 éventuellement substitué en bout de chaîne par un groupement trifluorométhyle,
- YR_3 représente l'oxygène ou NR_3 pour lequel R_3 représente l'hydrogène ou un radical alcoyle linéaire ou branché en C_1-C_7 ,
- 25 - Z représente un atome de carbone pouvant être lié aux positions méta ou para du groupement phényle de la formule I
- n peut-être égal à 1 à 5,
- X représente l'oxygène ou le soufre
- R_4 à R_8 représentent l'hydrogène,
- 30 - R_9 et R_{10} représentent un radical méthyl
- R_{11} représente l'hydrogène ou un radical éthyl

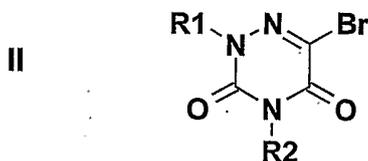
L'invention couvre les sels des composés de formule générale I avec les bases pharmaceutiquement acceptables, ainsi que les différents énantiomères des composés possédant des carbones asymétriques, ainsi que leurs mélanges en toutes proportions incluant notamment les mélanges racémiques.

SYNTHESE

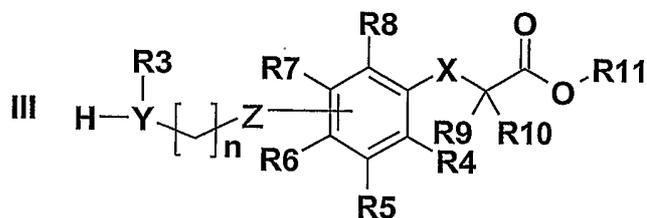
Les composés de la présente invention peuvent être synthétisés en utilisant les voies de synthèse décrites ci-dessous ou en utilisant des méthodes de synthèse connues de l'homme de métier.

Méthode 1

La synthèse des composés de formule générale I est caractérisée (schéma 1) en ce que l'on condense un dérivé de formule générale II



dans lequel R_1 et R_2 représentent les groupements tels que décrits précédemment dans la formule I avec un dérivé de formule générale III



où YR_3 , n , Z , X , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} et R_{11} sont tels que décrits précédemment dans la formule I. Cette réaction peut être effectuée en présence d'une base telle que la triéthylamine dans le nbutanol (lorsque $Y=N$) ou de carbonate de potassium dans le diméthylformamide (lorsque $YR_3=O$);

6

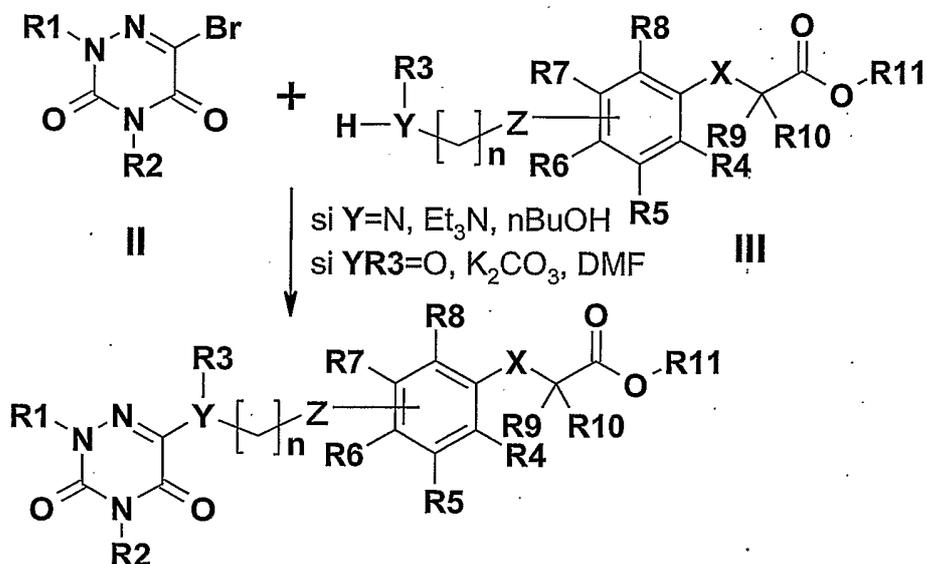


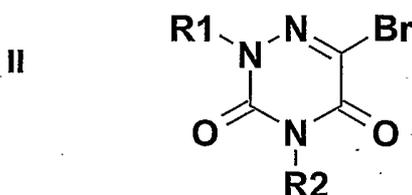
Schéma1

Méthode 2

5 Cette méthode de synthèse des composés de formule générale I pour lesquels Z=O (schéma 2) est caractérisée en ce que:

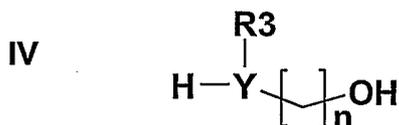
1) l'on condense un dérivé de formule générale II

10



dans lequel R₁ et R₂ représentent les groupements tels que décrits précédemment dans la formule I avec un dérivé de formule générale IV

20

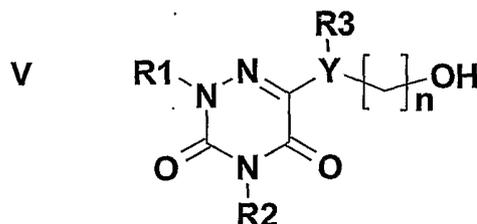


dans lequel R₃Y peut être égal à NH ou O et n est tel que décrit précédemment dans la formule I. Cette réaction peut être effectuée en l'absence de solvant

sans ajouter de base (dans le cas où $R_3Y=NH$) ou en présence d'une base telle que K_2CO_3 (dans le cas où $R_3Y=O$).

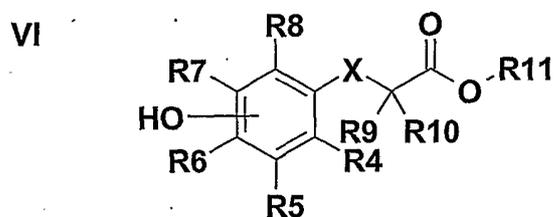
2) l'on condense le dérivé obtenu V

5



avec un composé de formule générale VI

20



où X, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} et R_{11} sont tels que décrits précédemment dans la formule I. Cette réaction peut être effectuée dans des conditions telles que celles de la réaction de Mitsunobu en présence de triphénylphosphine et de diéthylazodicarboxylate dans le THF.

30

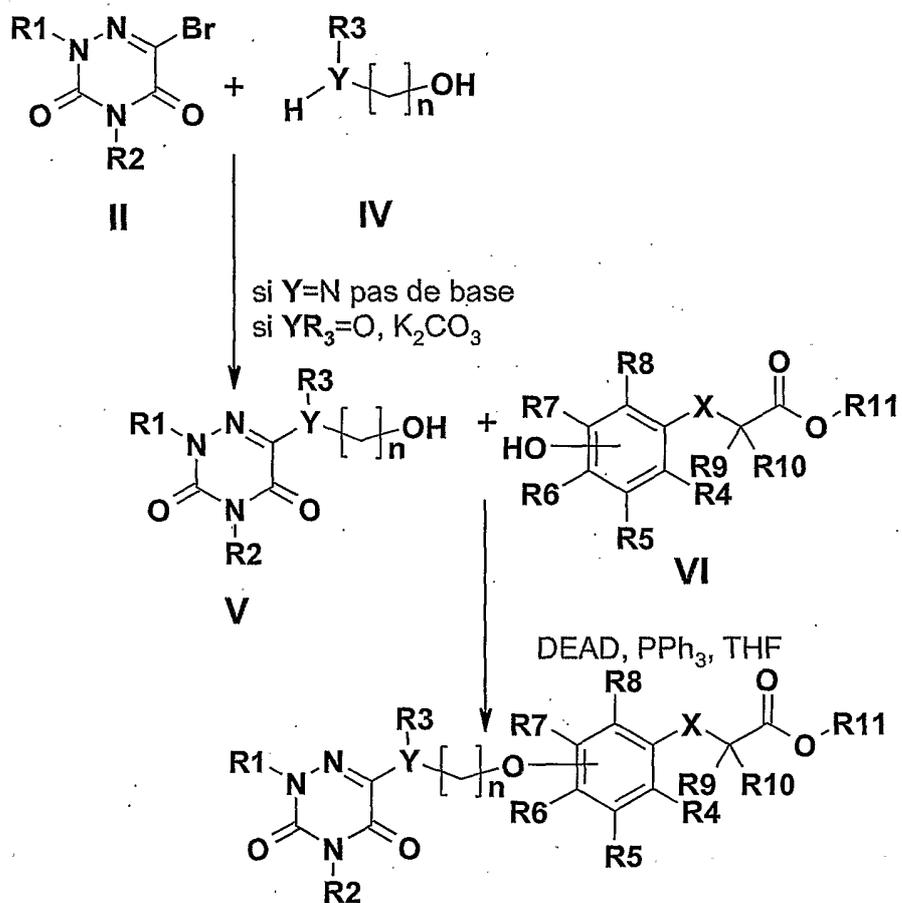


Schéma 2

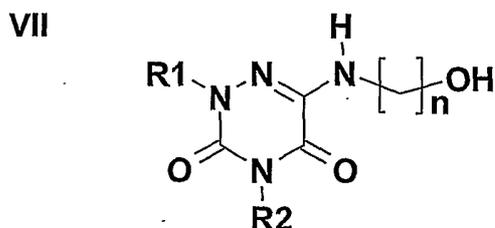
5

Méthode 3

Cette méthode de synthèse des composés de formule générale I pour lesquels Z=O (schéma 3) est caractérisée en ce que:

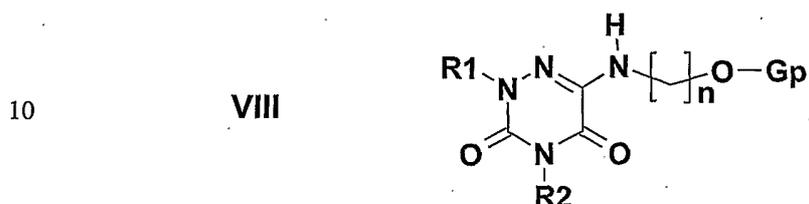
- 1) l'on protège la fonction alcool d'un dérivé de formule générale VII

10

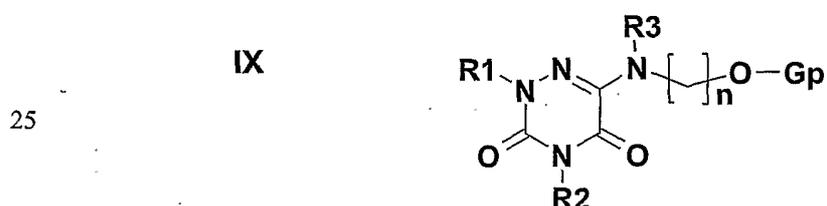


20

dans lequel R_1 , R_2 et n sont tels que décrit précédemment dans la formule I par un groupement protecteur parmi lesquels le tert-butyldiméthylsilane. Cette réaction peut-être effectuée dans des conditions telles que le THF en utilisant le chlorotertbutyldiméthylsilane et l'imidazole.

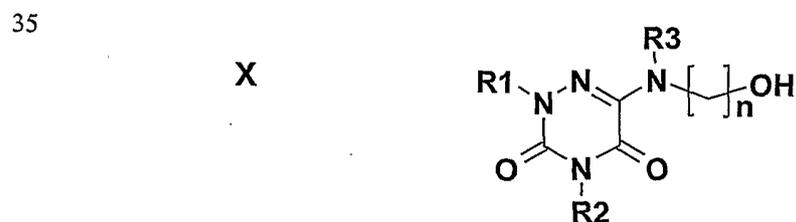


2) l'on alkyle l'azote du composé VIII précédemment obtenu par un dérivé halogéné $R_3\text{Hal}$ dans lequel le groupement Hal représente un halogène tel que Cl, Br ou I et R_3 est tel que décrit précédemment dans la formule I, dans des conditions opératoires telles que NaH ou tBuOK dans le DMF.



3) l'on déprotège le composé IX ainsi obtenu dans des conditions opératoires telles que le fluorure de tétrabutylammonium dans le THF.

4) l'on condense le dérivé obtenu X

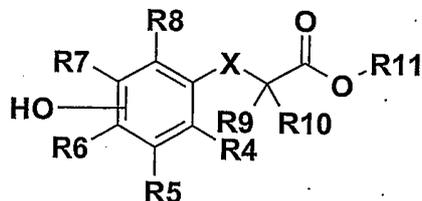


10

avec un composé de formule générale VI

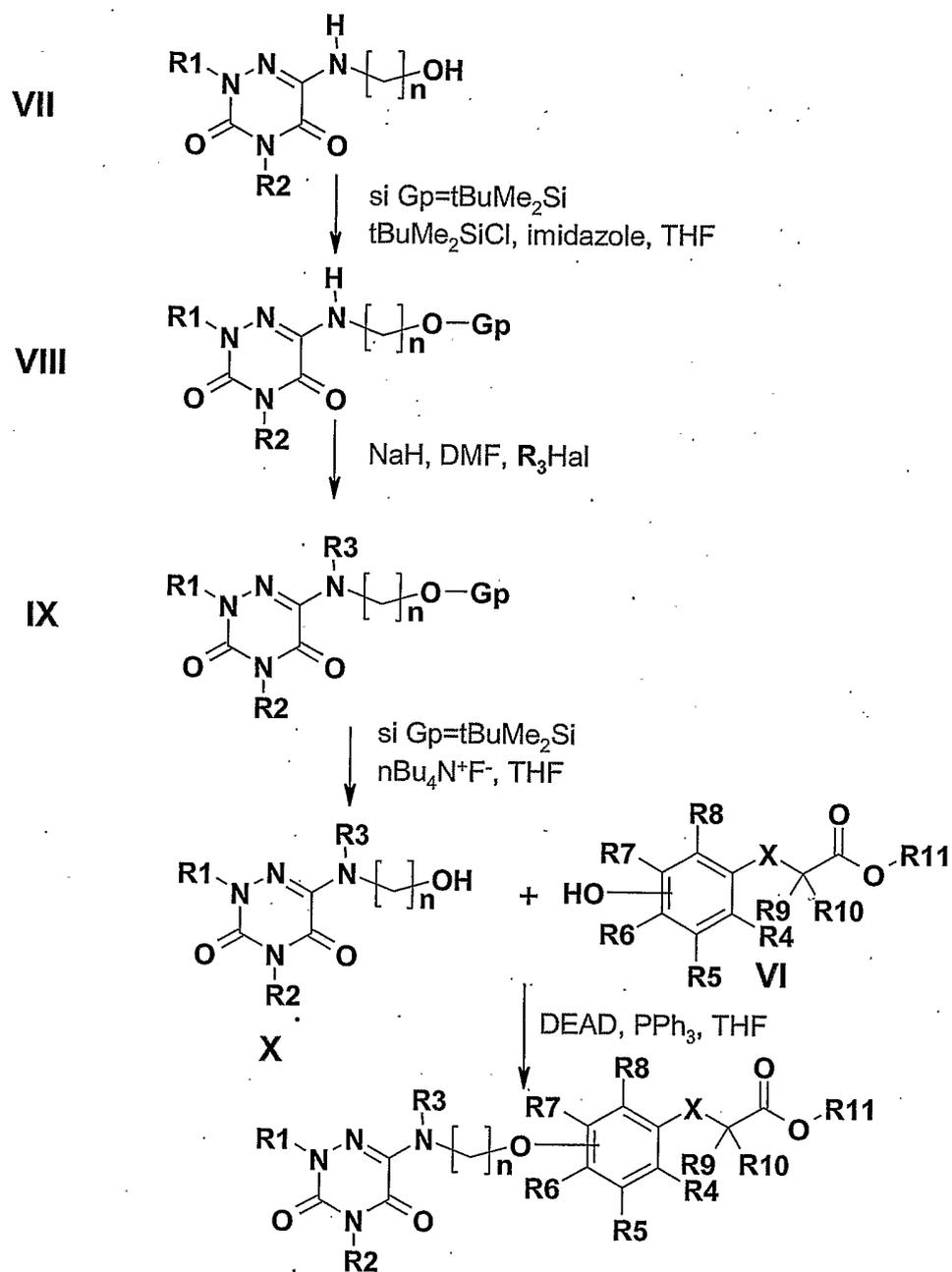
5

VI



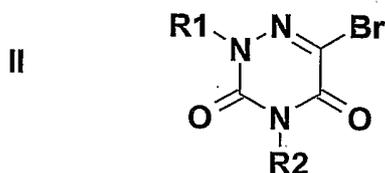
où X, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ et R₁₁ sont tels que décrits précédemment dans la formule I. Cette réaction peut être effectuée dans des conditions telles que celles de la réaction de Mitsunobu en présence de triphénylphosphine et de diéthylazodicarboxylate dans le THF.

15

**Schéma 3**5 **Méthode 4**

Cette méthode s'applique lorsque Y=N, Z=C et elle est caractérisée (schéma 4) en ce que :

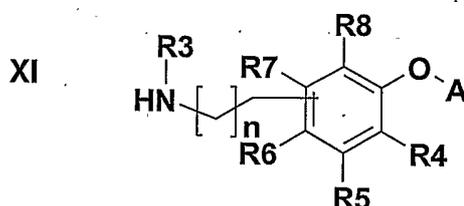
1) l'on condense un dérivé de formule générale II



5

dans lequel R_1 et R_2 représentent les groupements tels que décrits précédemment dans la formule I avec un dérivé de formule générale XI

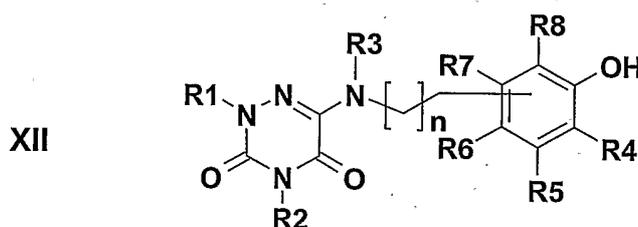
10



dans lequel n , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , et R_8 sont tels que décrit précédemment dans la formule I et A peut être l'hydrogène ou un groupement méthyle. Cette réaction peut être effectuée en présence d'une base telle que la triéthylamine dans le nbutanol.

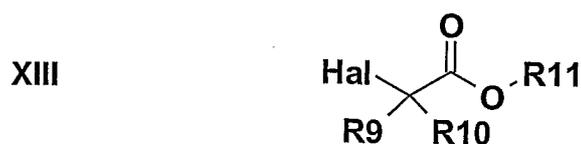
2) après déméthylation (si $A=Me$, dans des conditions telles que BBr_3 dans le dichlorométhane), on alkyle la fonction phénol du dérivé XII

25

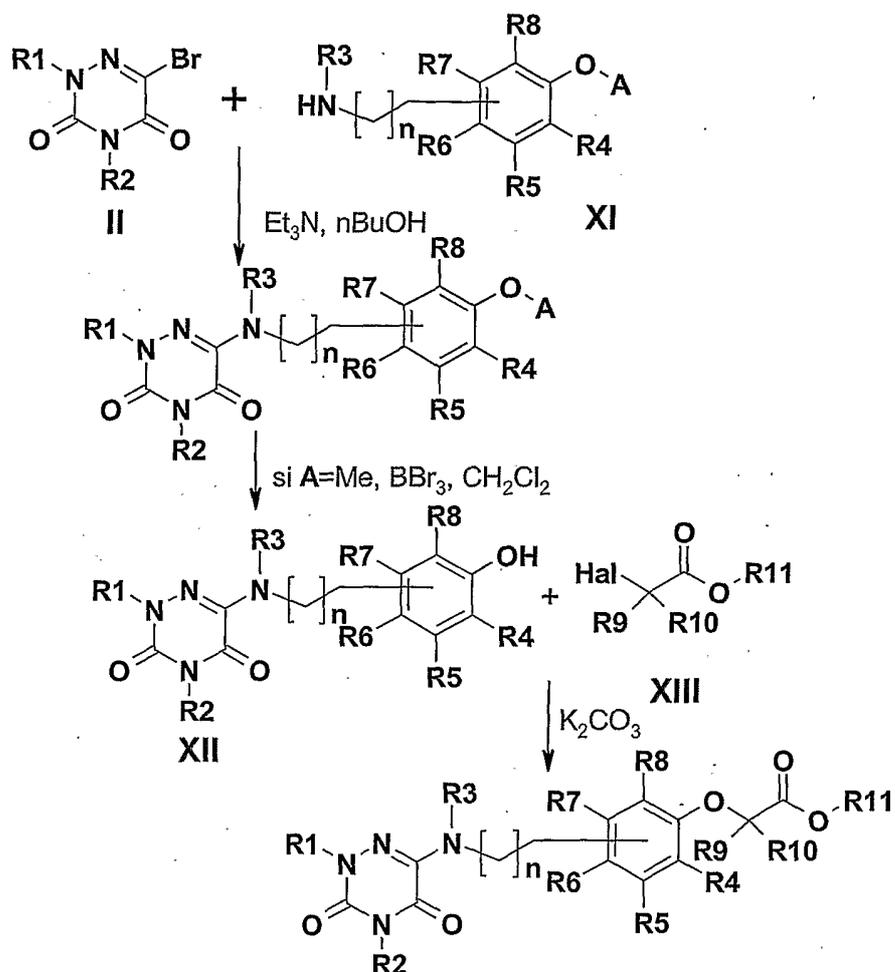


35

par un dérivé halogéné de formule générale XIII (utilisé comme solvant en présence d'une base telle que le carbonate de potassium)



pour lequel le groupement **Hal** représente un halogène tel que Cl, Br ou I, et **R₉**, **R₁₀** et **R₁₁** sont tels que décrits précédemment dans la formule générale I.



5

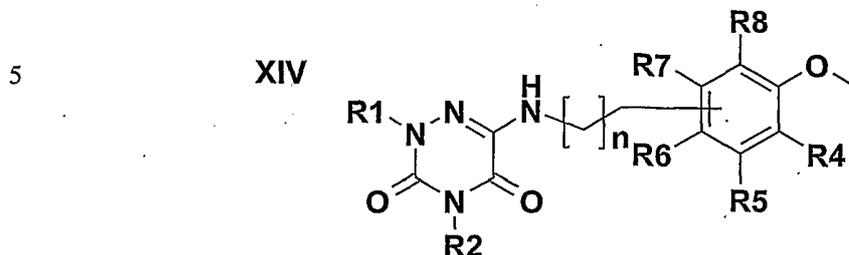
schéma 4

Méthode 5

Cette méthode s'applique lorsque $\text{Y} = \text{N}$, $\text{Z} = \text{C}$ et elle est caractérisée (schéma 5) en ce que :

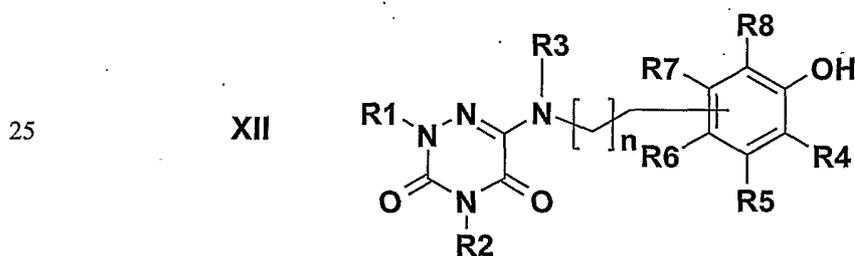
10

1) l'on alkyle un dérivé de formule générale XIV



15 dans lequel R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 et n sont tels que décrits précédemment dans la formule I avec un dérivé de formule $R_3\text{Hal}$ dans lequel le groupement **Hal** représente un halogène tel que Cl, Br ou I et R_3 est tel que décrit précédemment dans la formule I, dans des conditions opératoires telles que NaH ou tBuOK dans le DMF.

2) après déméthylation dans des conditions telles que BBr_3 dans le dichlorométhane, on alkyle la fonction phénol du dérivé XII ainsi obtenu



30 par un dérivé halogéné de formule générale XIII (utilisé comme solvant en présence d'une base telle que le carbonate de potassium)



40

pour lequel le groupement **Hal** représente un halogène tel que Cl, Br ou I, et R_9 , R_{10} et R_{11} sont tels que décrits précédemment dans la formule générale I.

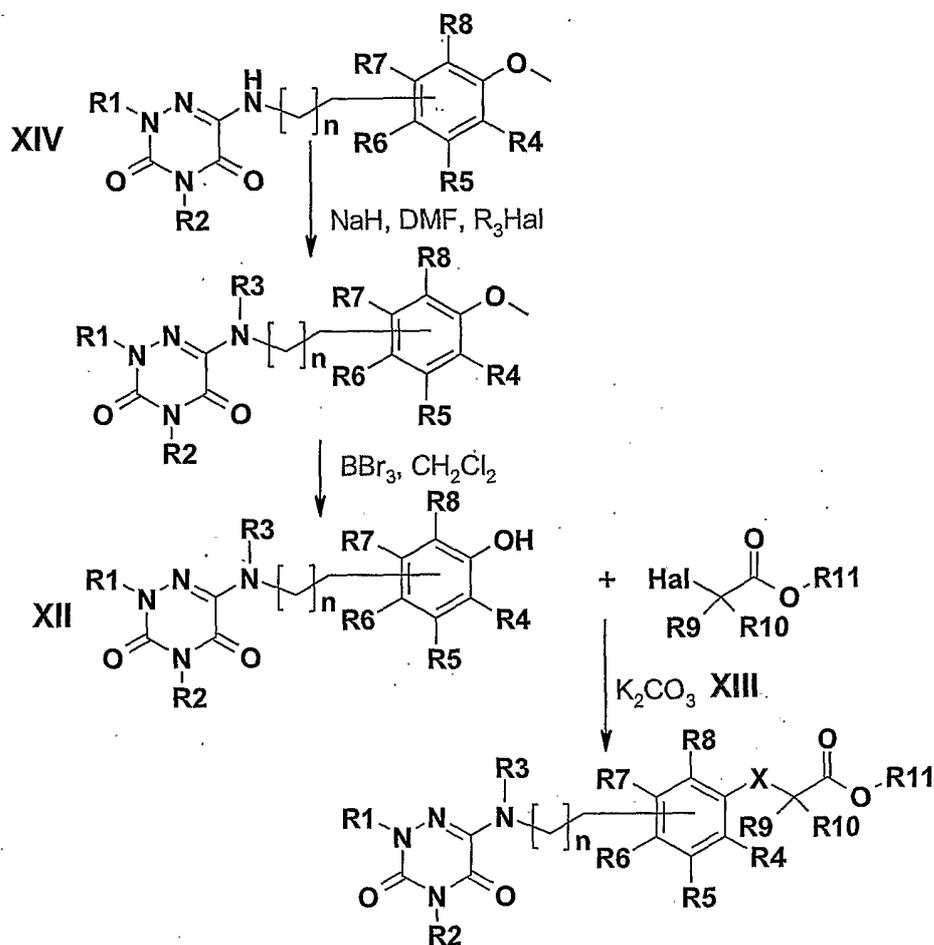


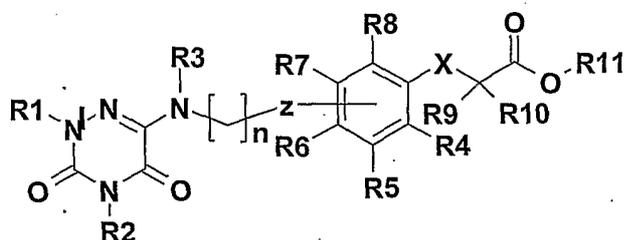
schéma 5

Méthode 6

5 Cette méthode est caractérisée (schéma 6) en ce que :

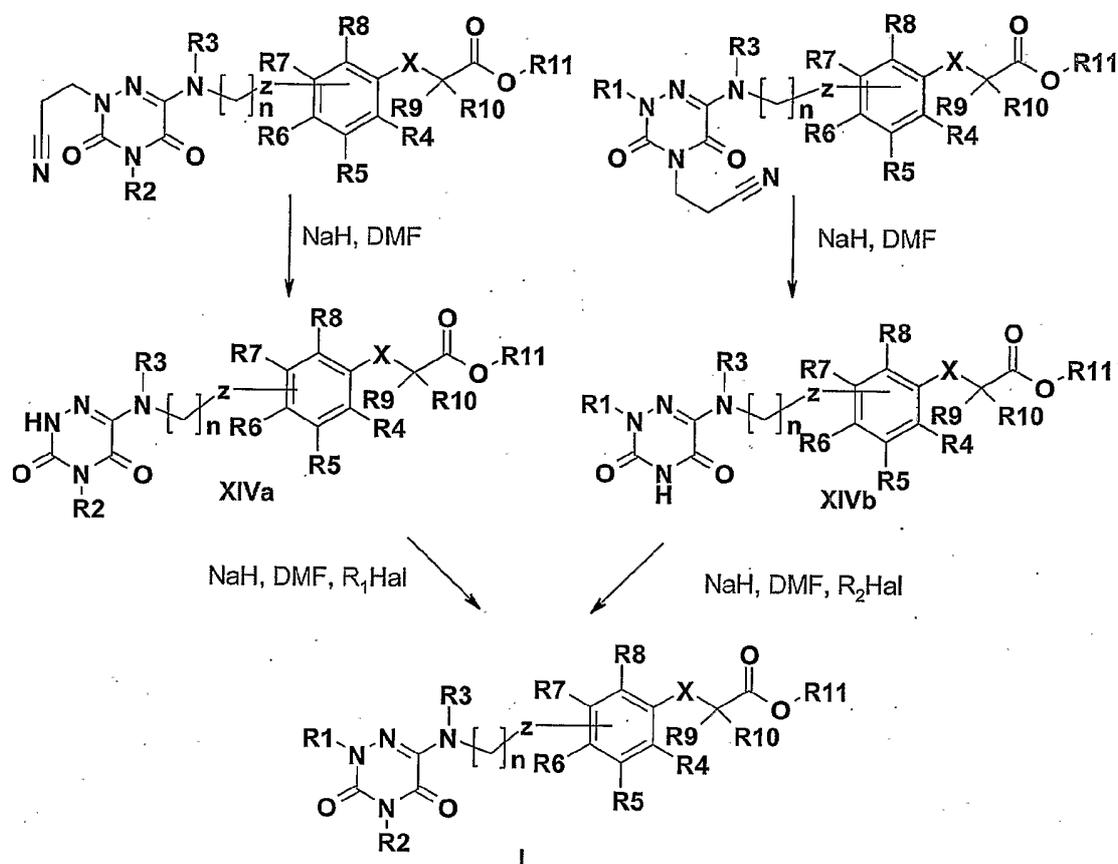
1) l'on place un dérivé de formule générale I

10



dans lequel $R_1=(\text{CH}_2)_2\text{CN}$ et $R_2, R_3, n, Z, X, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ et R_{11} sont tels que décrits précédemment dans la formule I ou $R_2=(\text{CH}_2)_2\text{CN}$ et

20 $R_1, R_3, n, Z, X, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ et R_{11} sont tels que décrits

**schéma 6**

Les composés intermédiaires et finaux peuvent être, si on le désire, purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi, l'extraction, la filtration, la chromatographie sur gel de silice, l'HPLC préparative sur phase normale ou inverse, la cristallisation.

Les matières premières utilisées dans les procédés décrits précédemment sont commerciales ou aisément accessibles à l'homme de métier selon des procédés décrits dans la littérature.

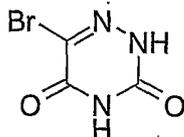
Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

Les analyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les structures des composés.

INTERMEDIAIRES

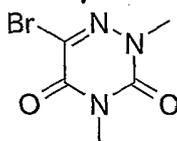
Intermédiaires 1 :a) 6-Bromo-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (1a)

5



La 2H-[1,2,4]triazin-3,5-dione (50 g, 442 mmol) est placée en présence de 60 ml de brome dans 800 ml d'eau à 60°C pendant 10 h. Le milieu réactionnel est ensuite coulé lentement sur une solution d'ammoniaque jusqu'à pH=5. Il est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle et les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Après filtration et concentration à sec, **1a** est isolé sous forme de solide blanc (79,2 g, rendement=93%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH :90-10, R_f = 0,32.

15

b) 6-Bromo-2,4-diméthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (1b)

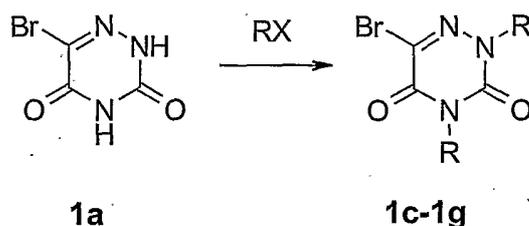
11,8g (295mmol) de NaH (60% dans la paraffine) sont placés en suspension à 0°C dans 250ml de DMF sous azote. 25,80g (135mmol) d'intermédiaire **1a** dilués dans 150ml de DMF sont coulés goutte à goutte. Cette solution est ensuite placée à température ambiante, puis 18,4ml (296mmol) d'iodure de méthyle sont coulés goutte à goutte. Après une nuit d'agitation et concentration à sec du milieu réactionnel, le résidu obtenu est repris par l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées à la saumure, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées à sec. Le résidu obtenu, repris par l'éther, cristallise et une première fraction de cristaux est isolée. Le

25

filtrat est concentré à sec puis purifié par chromatographie flash sur silice (heptane-AcOEt :50-50). 24g d'intermédiaire **1b** sont ainsi isolés (rendement 81%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 80-20, R_f = 0,59.

5

c) **Intermédiaires (1c)-(1g)**



La synthèse des intermédiaires **1c-1g** est réalisée à partir de **1a** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **1b** en utilisant divers agents d'alkylation **RX**.

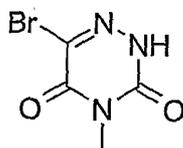
10

Tableau 1 : intermédiaires **1c-1g**

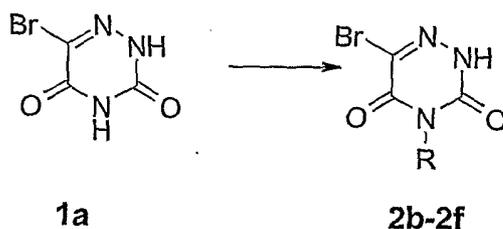
RX	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 1c-1g
	80%	EP-AcOEt :80-20 R _f =0,42	huile	1c :6-Bromo-2,4-dibutyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	95%	EP-AcOEt :80-20 R _f =0,75	solide	1d : 6-Bromo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]-triazine-3,5-dione
	95%	EP-AcOEt :90-10 R _f =0,81	huile	1e :6-Bromo-2,4-diheptyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	92%	EP-AcOEt :90-10 R _f =0,82	huile	1f :6-Bromo-2,4-bis-(3-cyclohexyl-propyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	98%	EP-AcOEt :70-30 R _f =0,62	huile	1g :2,4-Bis-benzyloxyméthyl-6-bromo-2H-[1,2,4] triazine-3,5-dione

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

15

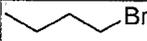
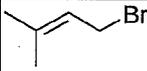
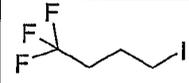
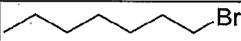
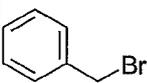
Intermédiaires 2 :**a) 6-Bromo-4-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (2a)**

20,3 g (105,7 mmol) de triazine **1a** sont placés dans 150 ml d'anhydride
 5 acétique à reflux pendant 4,5 h. Après concentration à sec du milieu
 réactionnel, un précipité est isolé puis recristallisé dans l'éther : on isole 24,3 g
 de cristaux (rendement=98%). 4,5 g (114,2 mmol) de NaH (60% dans la
 paraffine) sont placés dans 50 ml de DMF sous azote. Une solution de 24,3 g
 (103,8 mmol) de cristaux isolés précédemment, dans 150 ml de DMF est
 10 coulée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 45mn à température
 ambiante puis 7 ml (114,2 mmol) d'iodure de méthyle sont additionnés, ensuite
 l'agitation est poursuivie 21h à température ambiante. Après concentration à
 sec, le résidu obtenu est repris par H₂O et extrait à l'acétate d'éthyle. Après
 séchage sur MgSO₄, les phases organiques sont évaporées et l'huile claire
 15 obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice (CH₂Cl₂-AcOEt :90-
 10). On isole 22,9 g de cristaux (rendement=89%) qui sont placés dans 300 ml
 d'éthanol en présence de 0,6 g d'acide paratoluène sulfonique. Ce mélange est
 chauffé à reflux pendant 4,5h puis concentré à sec. Le résidu est repris par H₂O
 puis extrait à l'acétate d'éthyle. Après séchage et évaporation des phases
 20 organiques, on isole 17 g d'intermédiaire **2a** sous forme de solide
 (rendement=89%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt : 90-10,
 R_f = 0,29.

b) Intermédiaires (2b)-(2f)

La synthèse des intermédiaires **2b-2f** est réalisée à partir de **1a** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **2a** en utilisant divers agents d'alkylation **RX**.

Tableau 2: intermédiaires **2b-2f**

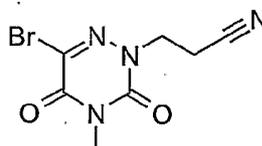
RX	Rdt total	CCM	Etat	Intermédiaires 2b-2f
	73%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,28	solide	2b : 6-Bromo-4-butyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	60%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,26	solide	2c : 6-Bromo-4-(3-méthyl-but-2-ényl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	76%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt:90-10 Rf=0,45	solide	2d : 6-Bromo-4-(4,4,4-trifluorobutyl)-2H-[1,2,4] triazine-3,5-dione
	84%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0,73	solide	2e : 6-Bromo-4-heptyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	82%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0,25	solide	2f : 4-Benzyl-6-bromo-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

5 CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

Intermédiaires 3 :

a) 3-(6-Bromo-4-méthyl-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl)-propionitrile (3a)

10

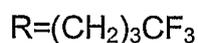
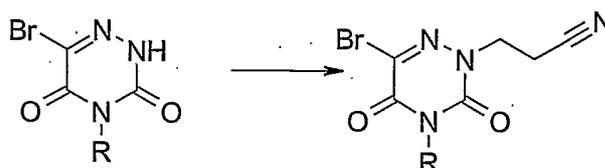


15

2,4 g (11,6 mmol) de triazine **2a** et 7ml (106mmol) d'acrylonitrile sont placés dans 24ml d'une solution de pyridine et d'eau (1/1) à reflux pendant 3 h. Après concentration, le milieu réactionnel est extrait par l'AcOEt puis après séchage

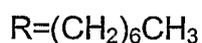
sur $MgSO_4$, les phases organiques sont concentrées à sec. On isole 2,8 g de solide **3a** qui sont lavés à l'éther (rendement=93%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, $R_f=0,18$.

5 **b) Intermédiaires 3b et 3c**



2d

3b



2e

3c

- 10 La synthèse des intermédiaires **3b** et **3c** est réalisée respectivement à partir des intermédiaires **2d** et **2e** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **3a**.

Tableau 3: intermédiaires **3b** et **3c**

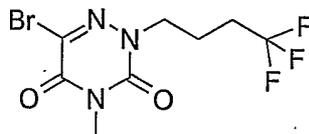
Synthons de départ	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 3b-3c
2d	91%	EP-AcOEt:70-30 $R_f=0,34$	solide	3b : 3-[6-Bromo-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-propionitrile
2e	95%	CH_2Cl_2 -AcOEt:70-30 $R_f=0,51$	solide	3c : 3-(6-Bromo-4-heptyl-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4] triazin-2-yl)-propionitrile

15 CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

Intermédiaires 4 :

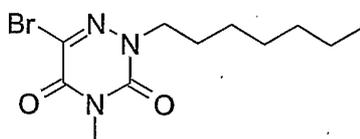
a) 6-Bromo-4-méthyl-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (4a)

23



0,85 g (21,3 mmol) de NaH (60% dans la paraffine) sont placés dans 10 ml de DMF sous azote. Une solution de 4 g (19,4 mmol) d'intermédiaire **2a** dans 40 ml de DMF est coulée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 1h à température ambiante puis 5g (21,3 mmol) de 1,1,1-trifluoro-4-iodo-butane sont additionnés goutte à goutte, ensuite l'agitation est poursuivie 3h à température ambiante. Après concentration à sec, le résidu obtenu est repris par H₂O et extrait à l'acétate d'éthyle. Après séchage sur MgSO₄, les phases organiques sont évaporées et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :80-20). On isole 5,3 g de cristaux correspondant au composé **4a** (rendement=87%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, R_f=0,58.

b) 6-Bromo-2-heptyl-4-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (4b)



15

La synthèse de l'intermédiaire **4b** est réalisée à partir de **2a** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **4a** en utilisant le 1-bromoheptane pour l'étape d'alkylation (rendement=91%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, R_f=0,76.

20 Intermédiaires 5 :



2b R₂=Bu

5a-5c

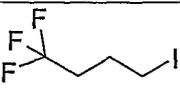
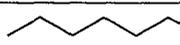
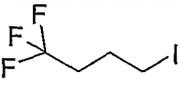
2c R₂=prényl

5d

25

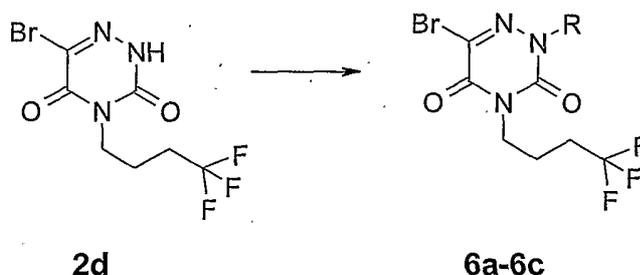
La synthèse des intermédiaires **5a-5d** est réalisée à partir des intermédiaires **2b** et **2c** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **4a** en utilisant divers dérivés halogénés **R₁X**.

Tableau 4: intermédiaires **5a-5d**

R ₁ X	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 5a-5c
—I	64%	CH ₂ Cl ₂ - AcOEt : 95-5 Rf=0,75	solide	5a : 6-Bromo-4-butyl-2-méthyl-2H-[1,2,4] triazine-3,5-dione
	95%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,61	huile	5b : 6-Bromo-4-butyl-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	72%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,75	huile	5c : 6-Bromo-4-butyl-2-heptyl-2H-[1,2,4] triazine-3,5-dione
	90%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,58	huile	5d : 6-Bromo-4-(3-méthyl-but-2-ényl)-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

5 CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

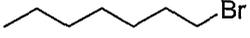
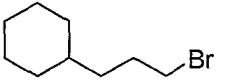
Intermédiaires 6 :



10 La synthèse des intermédiaires **6a-6c** est réalisée à partir de l'intermédiaire **2d** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **4a** en utilisant divers dérivés halogénés **RX**.

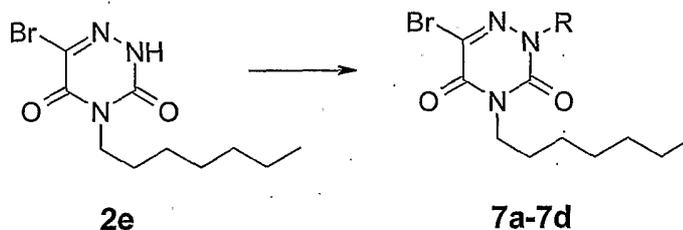
15

Tableau 5: intermédiaires **6a-6c**

RX	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 6a-6b
—I	91%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0,61	Solide	6a : 6-Bromo-2-méthyl-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	88%	EP-AcOEt:60-40 Rf=0,53	Huile	6b : 6-Bromo-2-heptyl-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	80%	EP-AcOEt:60-40 Rf=0,43	Huile	6c : 6-Bromo-2-(3-cyclohexyl-propyl)-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

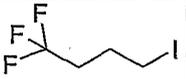
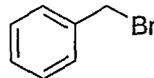
CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

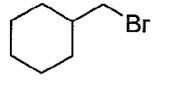
Intermédiaires 7 :



- 5 La synthèse des intermédiaires **7a-7d** est réalisée à partir de l'intermédiaire **2e** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **4a** en utilisant divers dérivés halogénés **RX**.

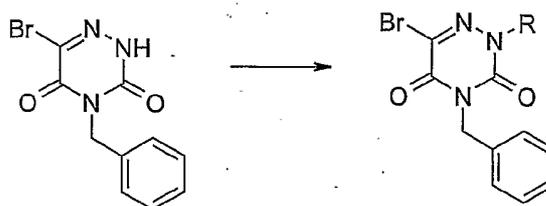
Tableau 6: intermédiaires **7a-7d**

RX	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 7a-7d
—I	92%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 Rf=0,65	huile	7a : 6-Bromo-4-heptyl-2-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	98%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0,81	huile	7b : 6-Bromo-4-heptyl-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	80%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,60	huile	7c : 2-Benzyl-6-bromo-4-heptyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

	78%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,59	huile	7d : 6-Bromo-2-cyclohexylméthyl-4-heptyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
---	-----	---------------------------	-------	--

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

Intermédiaires 8 :

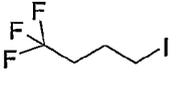
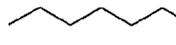


5

2f**8a-8b**

La synthèse des intermédiaires **8a-8b** est réalisée à partir de l'intermédiaire **2f** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **4a** en utilisant divers dérivés halogénés **RX**.

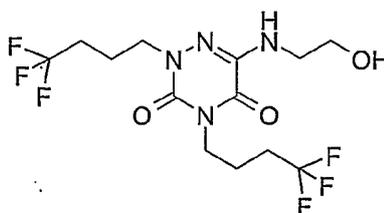
Tableau 7: intermédiaires **8a-8b**

RX	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 8a-8b
	93%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,46	huile	8a : 4-Benzyl-6-bromo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	98%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,66	huile	8b : 4-Benzyl-6-bromo-2-heptyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

10 CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

Intermédiaires 9 :

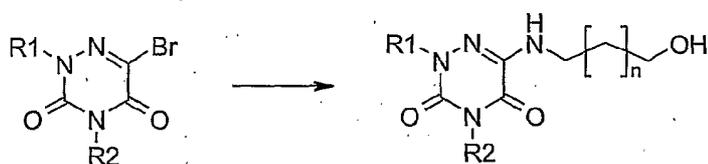
a) 6-(2-Hydroxy-éthylamino)-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (9a)



15 3 g (7,3 mmol) de triazine **1d** sont placés dans 1,3 ml d'éthanolamine à 130°C pendant 5 h. Après refroidissement, 50ml d'eau sont ajoutés au milieu

réactionnel qui est ensuite extrait par l'AcOEt . Après séchage sur MgSO₄, les phases organiques sont concentrées à sec et le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :70-30). 1,9g d'huile correspondant à l'intermédiaire **9a** sont ainsi isolés (rendement 66%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,28.

b) Intermédiaires 9b-9l



9b-9d n=0

9e-9j n=1

9k-9l n=2

10

La synthèse des intermédiaires **9b-9l** est réalisée à partir des composés de départ listés dans le tableau **8** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **9a**.

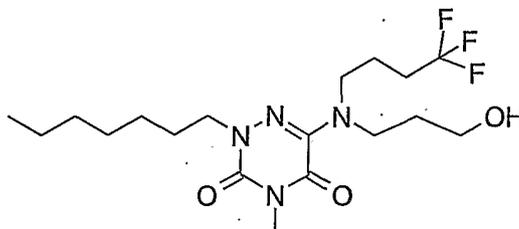
15 Tableau **8**: intermédiaires **9b-9l**

Synthons de départ	Amino alcool	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 9b-9k
4b	Ethanol-amine	77%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt:60-40 Rf=0,28	solide	9b : 2-Heptyl-6-(2-hydroxy-éthylamino)-4-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
1e	Ethanol-amine	67%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0,56	huile	9c : 2,4-Diheptyl-6-(2-hydroxyéthylamino)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
1f	Ethanol-amine	56%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,18	huile	9d : 2,4-Bis-(3-cyclohexyl-propyl)-6-(2-hydroxy-éthylamino)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
1b	Amino-propanol	18%	AcOEt Rf=0,42	huile	9e : 6-(3-Hydroxy-propyl-amino)-2,4-diméthyl-2H-[1,2,4] triazine-3,5-dione

4a	Amino-propanol	44%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0,13	solide	9f : 6-(3-Hydroxy-propyl-amino)-4-méthyl-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
4b	Amino-propanol	67%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt:60-40 Rf=0,32	solide	9g : 2-Heptyl-6-(3-hydroxy-propylamino)-4-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
6a	Amino-propanol	45%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,05	solide	9h : 6-(3-Hydroxy-propyl-amino)-2-méthyl-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
7a	Amino-propanol	34%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH:90-10 Rf=0,47	solide	9i : 4-Heptyl-6-(3-hydroxy-propylamino)-2-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
7b	Amino-propanol	64%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0,30	solide	9j : 4-Heptyl-6-(3-hydroxy-propylamino)-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
1b	Amino-butanol	50%	AcOEt Rf=0,35	solide	9k : 6-(4-Hydroxy-butyl-amino)-2,4-diméthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
7a	Amino-butanol	21%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH:90-10 Rf=0,45	solide	9l : 4-Heptyl-6-(4-hydroxy-butylamino)-2-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

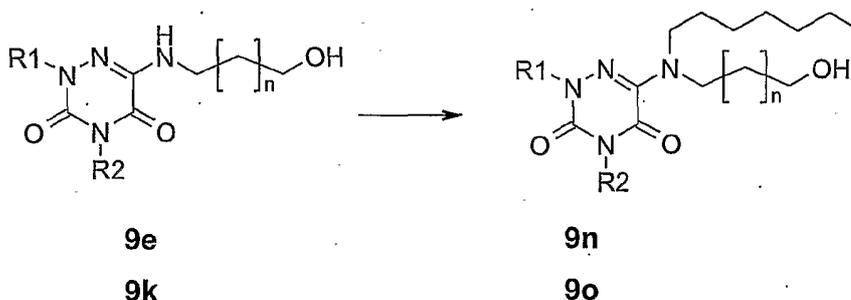
c) 2-Heptyl-6-[(3-hydroxy-propyl)-(4,4,4-trifluoro-butyl)-amino] - 4-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (9m)



- 5 7,3 g (24,2 mmol) de triazine **9g** sont placés en présence tert-butyl-chloro-diméthyl-silane (4g, 26,5mmol) dans 50 ml de dichlorométhane à température ambiante durant une nuit. Le milieu réactionnel est ensuite lavé avec de l'eau puis de la saumure. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée à sec et le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur
- 10 silice (CH₂Cl₂-AcOEt :95-5). 10g d'huile sont isolés (rendement quantitatif). 4,1g (10mmol) de ce composé sont placés dans 40ml de DMF à 0°C sous azote puis, 0,4g (10mmol) de NaH (60% dans la paraffine) sont additionnés par fractions et ce mélange est agité 10mn. 2,4g (10mmol) de 1,1,1-trifluoro-4-iodo-butane sont ajoutés et la solution est agitée à température ambiante pendant
- 15 3h. 0,5 équivalent de NaH ainsi que de 1,1,1-trifluoro-4-iodo-butane sont à nouveau ajoutés et l'agitation est poursuivie pendant 2h. Après concentration à sec, le résidu est repris par H₂O puis extrait avec l'AcOEt. Après séchage sur MgSO₄, les phases organiques sont concentrées à sec et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :90-10).
- 20 On isole 2g de composé (rendement=40%) qui est ensuite dilué dans 30ml de THF et 7,4ml d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1M dans le THF) est coulée goutte à goutte. Ce mélange est agité 2h à température ambiante puis, 50ml d'eau sont additionnés et le milieu est extrait à l'AcOEt. Après séchage sur MgSO₄, les phases organiques sont concentrées à sec et
- 25 l'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :70-30). 1,5g de triazine **9m** sont ainsi isolés sous forme d'huile

(rendement quantitatif). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :90-10, Rf=0,38.

d) Intermédiaires 9n-9o



5

La synthèse des intermédiaires **9n** et **9o** est réalisée respectivement à partir des intermédiaires **9e** et **9k** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **9m** en utilisant le bromoheptane.

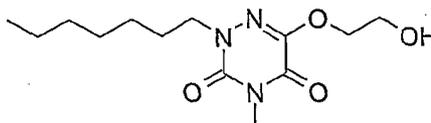
10

Tableau 9: intermédiaires 9n-9o

Synthons de départ	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 9n-9o
9e	59%	heptane-AcOEt:50-50 Rf=0,16	huile	9n : 6-[Heptyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-2,4-diméthyl-2H-[1,2,4]triazine-3, 5-dione
9k	59%	heptane-AcOEt:50-50 Rf=0,24	huile	9o : 6-[Heptyl-(4-hydroxy-butyl)-amino]- 2,4-diméthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

e) 2-Heptyl-6-(2-hydroxy-éthoxy)-4-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-

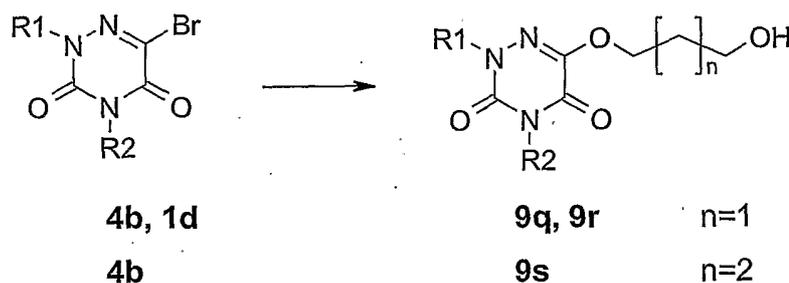
15 **dione (9p)**

1,5 g (4,9 mmol) de triazine **4b** et 0,8g (5,8mmol) de K_2CO_3 sont placés dans 1,5 ml d'éthylèneglycol à 130°C pendant 0,5 h. 50ml d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite extrait par l'AcOEt . Après séchage sur

MgSO₄, les phases organiques sont concentrées à sec et le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice (CH₂Cl₂-AcOEt :70-30). 0,5g d'huile correspondant à l'intermédiaire **9p** est ainsi isolé (rendement :39%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt :50-50, Rf=0,08.

5

f) Intermédiaires 9q-9s



La synthèse des intermédiaires **9q-9s** est réalisée à partir des composés de départ **4b** et **1d** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **9p** en utilisant différents diols.

10

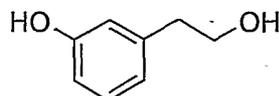
Tableau 10: intermédiaires **9q-9s**

Synthons de départ	diol	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 9q-9s
4b		78%	AcOEt Rf=0,41	huile	9q : 2-Heptyl-6-(3-hydroxy-propoxy)-4-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
1d		67%	AcOEt Rf=0,44	huile	9r : 6-(3-Hydroxy-propoxy)-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
4b		70%	AcOEt Rf=0,31	huile	9s : 2-Heptyl-6-(4-hydroxy-butoxy)-4-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

15

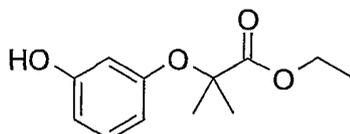
Intermédiaires 10 :

a) 3-(2-Hydroxy-éthyl)-phénol (10a)

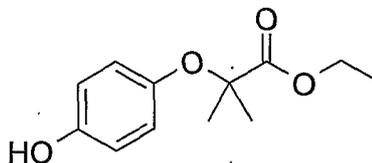
11,3 g d'acide (3-hydroxy-phényl)-acétique (74,2 mmol) sont placés
5 dans 100 ml de THF à 0°C sous azote. 100ml d'une solution de LiAlH₄ (1M
dans le THF) sont coulés goutte à goutte à cette température. Le mélange est
ensuite placé à 60°C pendant 2h. Il est ensuite neutralisé lentement avec une
solution HCl 6N puis extrait avec l'éther diéthylique. Les phases organiques
sont lavées à l'eau, séchées sur MgSO₄, puis concentrées à sec. Le résidu
10 obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice (CH₂Cl₂-AcOEt :70-30).
9g d'huile correspondant à l'intermédiaire **10a** sont ainsi isolés (rendement
88%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt :70-30, Rf=0,18.

b) 2-(3-Hydroxy-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (10b)

15

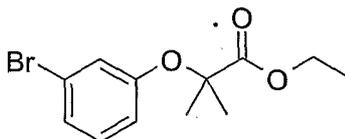


15 g de résorcinol (136 mmol) sont additionnés à 120ml d'une
solution de sodium (6,3g, 274mmol) dans l'éthanol. Le mélange est placé à
20 reflux pendant 1h puis une solution de bromoisobutyrate d'éthyle (13,2ml,
90mmol) dans 30ml d'éthanol est coulée goutte à goutte. Le chauffage est
maintenu pendant 3h puis le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu
obtenu est repris par une solution d'eau et d'acide acétique puis extrait avec
l'AcOEt. Les phases organiques sont lavées à l'eau, séchées sur MgSO₄, puis
25 concentrées à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur
silice (CH₂Cl₂-AcOEt :90-10). 14,4g d'huile correspondant à l'intermédiaire **10b**
sont ainsi isolés (rendement 72%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-
AcOEt :70-30, Rf=0,66.

c) 2-(4-Hydroxy-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (10c)

5 11g d'hydroquinone (100 mmol) dans 100ml de DMF sont placés à 80°C pendant 2h. Ce mélange est refroidi à température ambiante puis une solution de bromoisobutyrate d'éthyle (14,7ml, 100mmol) dans 30ml de DMF est coulée goutte à goutte . Le mélange est agité pendant 3h puis le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu obtenu est repris par une solution
10 d'HCl 1N puis extrait avec l'AcOEt. Les phases organiques sont lavées à l'eau, séchées sur MgSO₄, puis concentrées à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :80-20). 9g d'huile correspondant à l'intermédiaire **10c** sont ainsi isolés (rendement 40%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,50.

15

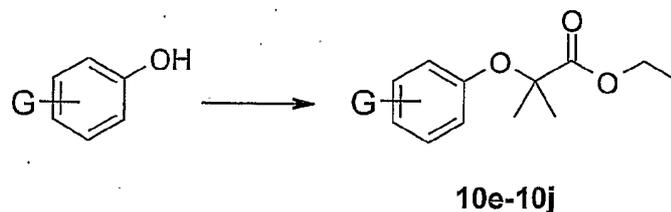
d) 2-(3-Bromo-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (10d)

25 g (144,5 mmol) de 3-bromophénol sont placés en présence de K₂CO₃ (21 g, 152 mmol) dans 75 ml de 2-bromoisobutyrate d'éthyle et chauffés
20 à reflux pendant 7 h. Après élimination de K₂CO₃ par filtration, le milieu réactionnel est concentré à sec. Après purification par chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :90-10), on recueille 37 g d'intermédiaire **10d** sous forme d'huile claire (rendement=89%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt: 90-10, Rf = 0,40.

25

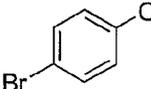
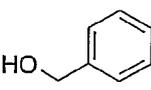
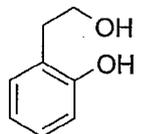
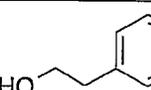
d) Intermédiaires 10e-10j

34



- 5 La synthèse des intermédiaires **10e-10j** est réalisée à partir de phénols diversement substitués listés dans le tableau 8 suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **10d**.

Tableau 11: intermédiaires **10e-10j**

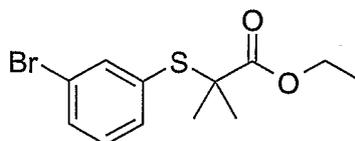
Phénols de départ	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 10e-10j
	98%	EP-AcOEt:90-10 Rf=0,52	huile	10e : 2-(4-Bromo-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
	52%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt:80-20 Rf=0,36	huile	10f : 2-(4-Hydroxyméthyl-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
	19%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt:90-10 Rf=0,50	huile	10g : 2-[2-(2-Hydroxy-éthyl)-phénoxy]-2-méthyl-propionate d'éthyle
10a	9%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt:70-30 Rf=0,68	huile	10h : 2-[3-(2-Hydroxy-éthyl)-phénoxy]-2-méthyl-propionate d'éthyle
	61%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt:90-10 Rf=0,21	huile	10j : 2-[4-(2-Hydroxy-éthyl)-phénoxy]-2-méthyl-propionate d'éthyle

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

10

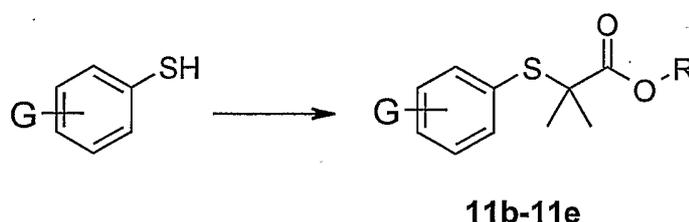
Intermédiaires 11 :a) **2-(3-Bromo-phénylsulfanyl)-2-méthyl-propionate d'éthyle (11a)**

35



10 g (52,9 mmol) de 3-bromothiophénol sont placés en présence de
9,4 ml (63,5 mmol) de bromoisobutyrate d'éthyle et 8 g (57,9 mmol) de K_2CO_3
5 dans 100 ml d'EtOH. Ce mélange est agité à reflux pendant 4h puis concentré à
sec. Le résidu est repris par l'eau et après extraction à l'AcOEt, puis séchage
sur $MgSO_4$, les phases organiques sont concentrées à sec. L'huile obtenue est
purifiée par chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :90-10) et
11a est isolé sous forme d'huile claire (16,8 g, rendement quantitatif). CCM gel
10 de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :90-10, $R_f=0,72$.

c) Intermédiaires 11b-11e

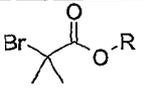
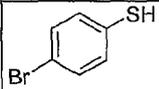
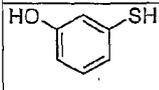
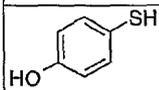
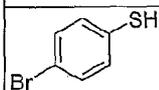


15

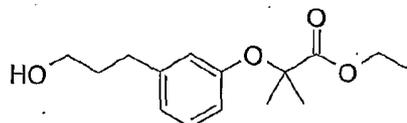
La synthèse des intermédiaires **11b-11e** est réalisée à partir de thiophénols
diversement substitués (G) listés dans le tableau **12** suivant le mode opératoire
décrit pour la synthèse de **11a** en utilisant le bromoisobutyrate d'éthyle ou de
tert-butyle.

20

Tableau 12: intermédiaires 11b-11e

Thiophénols de départ		Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 11b-11e
	bromoisobutyrate d'éthyle	87%	EP-AcOEt:90-10 Rf=0,70	huile	11b 2-(4-Bromo-phénylsulfanyl)-2-méthyl-propionate d'éthyle
	bromoisobutyrate d'éthyle	74%	Heptane-AcOEt: 80-20 Rf=0,50	huile	11c : 2-(3-Hydroxy-phénylsulfanyl)-2-méthyl-propionate d'éthyle
	bromoisobutyrate d'éthyle	64%	Heptane-AcOEt: 80-20 Rf=0,20	huile	11d : 2-(4-Hydroxy-phénylsulfanyl)-2-méthyl-propionate d'éthyle
	bromoisobutyrate de tert-butyle	98%	EP-AcOEt:90-10 Rf=0,70	solide	11e : 2-(4-Bromo-phényl-sulfanyl)-2-méthyl-propionate de tert-butyle

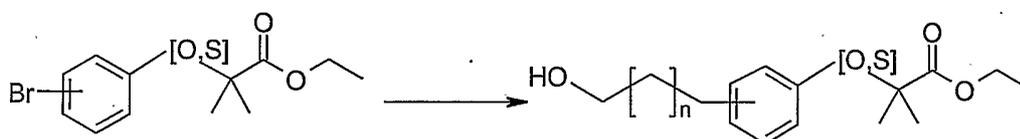
CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

5 Intermédiaires 12 :a) 2-[3-(3-Hydroxy-propyl)-phénoxy]-2-méthyl-propionate d'éthyle (12a)

10d (50g, 175 mmol) est placé en présence de 2-propynol (12 ml, 210 mmol) dans 400 ml de diisopropylamine, sous azote. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3,5 g) et Cul (500 mg) sont ajoutés et le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 5 h. Le précipité formé en cours de réaction est filtré sur célite et le milieu réactionnel est concentré à sec. L'huile obtenue est purifiée par

chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :80-20). Elle est ensuite placée dans une solution de 250ml de THF et 150ml d'EtOH en présence de Pd/C sous 6bars d'hydrogène. Ce mélange est agité 24h à température ambiante. Après filtration sur célite, le milieu réactionnel est concentré à sec et **12a** est isolé sous forme d'huile claire (32 g, rendement=69%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt : 80-20, Rf=0,56.

b) Intermédiaires 12b-12e



10

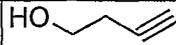
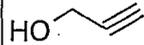
10d**10e, 11a****10e****12b** n=3**12c, 12e** n=1**12d** n=2

La synthèse des intermédiaires **12b-12e** est réalisée à partir des composés bromés de départ listés dans le tableau **13** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **12a** en utilisant différents alkynols. (rq : lorsqu'il s'agit d'un dérivé soufré, on utilise pour l'étape d'hydrogénation le catalyseur de Wilkinson).

15

Tableau **13**: intermédiaires **12b-12e**

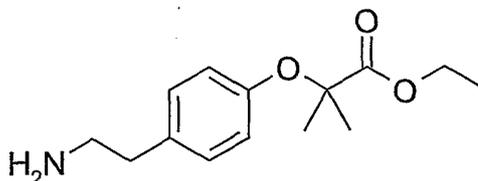
Synthons de départ	alkynol	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 12b-12d
10d		76%	Heptane-AcOEt: 60-40 Rf=0,37	huile	12b : 2-[3-(5-Hydroxypentyl)-phénoxy]-2-méthyl-propionate d'éthyle
10e		5%	Heptane-AcOEt: 60-40 Rf=0,33	huile	12c : 2-[4-(3-Hydroxypropyl)-phénoxy]-2-méthyl-propionate d'éthyle

10e		55%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,14	huile	12d: 2-[4-(4-Hydroxybutyl)-phénoxy]-2-méthylpropionate d'éthyle
11a		73%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0,26	huile	12e: 2-[3-(3-Hydroxypropyl)-phénylesulfanyl]-2-méthylpropionate d'éthyle

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole.

Intermédiaires 13 :

a) 2-[4-(2-Amino-éthyl)-phénoxy]-2-méthyl-propionate d'éthyle (13a)



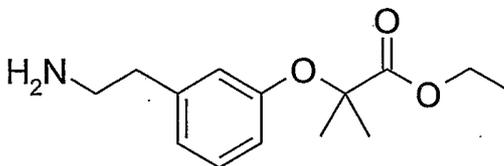
5

10,1g, (73,6 mmol) de tyramine sont placés en présence de bicarbonate de sodium (6,1 g, 72,6 mmol) dans un mélange de 100ml d'eau et 50ml d'acétone à 0°C. 11,6ml (81,2mmol) de chloroformiate de benzyle sont coulés goutte à goutte à cette température puis le milieu réactionnel est agité

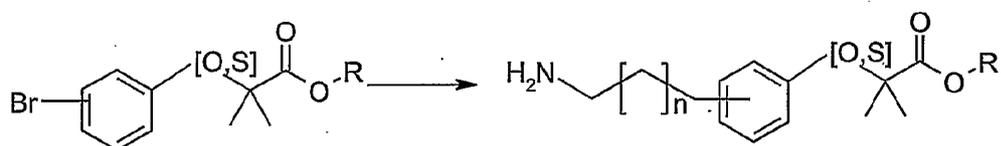
10 4h à température ambiante. Après concentration à sec, le résidu obtenu est repris par l'eau puis extrait à l'AcOEt. Après séchage sur MgSO₄, les phases organiques sont concentrées à sec et le solide obtenu est recristallisé dans l'éther diéthylique : 17,2g de solide sont ainsi obtenus (rendement 86%). Ils sont ensuite placés dans 37ml de bromoisobutyrate d'éthyle en présence de

15 8,8g (63,7mmol) de carbonate de potassium à 130°C pendant 5h. Après filtration, le milieu réactionnel est concentré à sec et le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :70-30). 22,7g d'huile claire sont obtenus (rendement=93%). Cette huile est ensuite placée dans 200ml d'EtOH en présence de palladium sur charbon sous 3bars

20 d'hydrogène puis cette solution est agitée pendant 3h à température ambiante. Après filtration sur célite, le milieu réactionnel est concentré à sec et 14,7g d'intermédiaire **13a** sont ainsi isolés sous forme d'huile (rendement quantitatif). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH :90-10, Rf=0,11.

b) 2-[3-(2-Amino-éthyl)-phénoxy]-2-méthyl-propionate d'éthyle (13b)

10d (14g, 49 mmol) est placé en présence de N-vinylphthalimide
5 (11 g, 63 mmol) et de 27ml (194mmol) de triéthylamine dans 160 ml de DMF.
Pd(OAc)₂ (0,3 g) et P(oTol)₃ (0,4g) sont ajoutés et le milieu réactionnel est agité
à 110°C pendant 10 h. Le milieu réactionnel est concentré à sec et le résidu
obtenu est repris par l'eau et extrait à l'AcOEt. Après séchage sur MgSO₄, les
phases organiques sont concentrées à sec et l'huile isolée est purifiée par
10 chromatographie flash sur silice (heptane-AcOEt :90-10). 11,5g d'huile sont
obtenus (rendement 62%) puis placés dans une solution de 70ml de THF et
70ml d'EtOH en présence de Pd/C sous 6bar d'hydrogène. Ce mélange est
agité 72h à température ambiante. Après filtration sur célite, le milieu
réactionnel est concentré à sec et le résidu obtenu est purifié par
15 chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :80-20). 10,9g d'huile
claire sont obtenus (rendement=94%). Cette huile est ensuite placée dans
140ml d'EtOH en présence de 3,5ml d'hydrate d'hydrazine puis cette solution
est chauffée à reflux pendant 4h. Après filtration des insolubles, le milieu
réactionnel est concentré à sec puis le résidu obtenu est purifié par
20 chromatographie flash sur silice (CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH :90-9-1). 5,7g
d'intermédiaire **13b** sont ainsi isolés sous forme d'huile (rendement=80%). CCM
gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH :90-9-1, Rf=0,28.

c) Intermédiaires 13c-13i

13d, 13g, 13i n=0

13c, 13e, 13h n=1

13f n=3

5

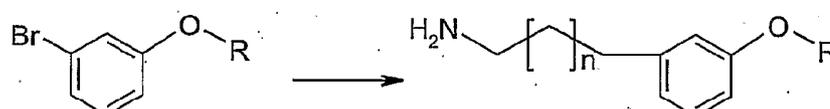
La synthèse des intermédiaires **13c-13i** est réalisée à partir des composés bromés de départ listés dans le tableau **14** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **13b** en utilisant des phtalimides diversement N-alkylés (rq :
 10 lorsqu'il s'agit d'un dérivé soufré, on utilise pour l'étape d'hydrogénation le catalyseur de Wilkinson).

Tableau 14: intermédiaires **13b-13i**

Synthons de départ	Phtalimides N-substitués	Rdt total	CCM Forme	Etat	Intermédiaires 13c-13h
10d	N-allylphtalimide	80%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH:90-10 Rf=0,12	huile	13c : 2-[3-(3-Amino-propyl)-phénoxy]-2-méthylpropionate d'éthyle
11a	N-vinylphtalimide	66%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH- NH ₄ OH : 90-9-1 Rf=0,20	huile	13d : 2-[3-(2-Amino-éthyl)-phénylsulfanyl]-2-méthylpropionate d'éthyle
11a	N-allylphtalimide	70%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH- NH ₄ OH : 90-9-1 Rf=0,30	huile	13e :2-[3-(3-Amino-propyl)-phénylsulfanyl]-2-méthylpropionate d'éthyle
11a	N-but-3-enyl-phtalimide	38%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH- NH ₄ OH :90-9-1 Rf=0,27	huile	13f : 2-[3-(4-Amino-butyl)-phénylsulfanyl]-2-méthylpropionate d'éthyle
11b	N-vinylphtalimide	41%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH- NH ₄ OH :90-9-1 Rf=0,28	huile	13g : 2-[4-(2-Amino-éthyl)-phénylsulfanyl]-2-méthylpropionate d'éthyle

11b	N-allylphtalimide	38%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH- NH ₄ OH :90-9-1 Rf=0,23	huile	13h : 2-[4-(3-Amino-propyl)- phénylsulfanyl]-2-méthyl- propionate d'éthyle
11e	N-vinylphtalimide	63%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH:90-10 Rf=0,18	huile	13i :2-[4-(2-Amino-éthyl)- phénylsulfanyl]-2-méthyl- propionate de tert-butyle

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

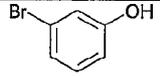
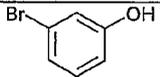
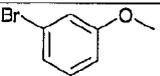
b) Intermédiaires 13j-13n

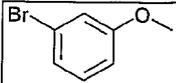
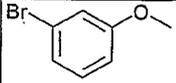
5

13j, 13l n=1**13k, 13m** n=2**13n** n=3

La synthèse des intermédiaires **13j-13n** est réalisée à partir des composés
 10 bromés de départ listés dans le tableau **15** suivant les modes opératoires
 décrits pour la synthèse de **13b** en utilisant des phtalimides diversement N-
 alkylés.

Tableau 15: intermédiaires 13j-13n

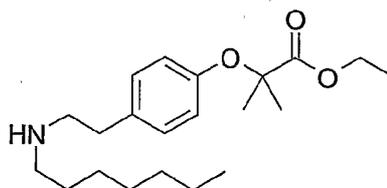
Synthons de départ	Phtalimides N-substitués	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 13i-13n
	N-allylphtalimide	47%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH- NH ₄ OH :80-18-2 Rf=0,25	solide	13j : 3-(3-Amino-propyl)-phénol
	N-but-3- énylphtalimide	49%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH- NH ₄ OH :80-18-2 Rf=0,24	huile	13k : 3-(4-Amino-butyl)-phénol
	N-allylphtalimide	59%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH- NH ₄ OH :80-18-2 Rf=0,20	huile	13l : 3-(3-Méthoxy-phényl)-propylamine

	N-but-3- ènylphtalimide	77%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH- NH ₄ OH :80-18-2 Rf=0,28	huile	13m : 4-(3-Méthoxy- phényl)-butylamine
	N-pent-4-ènyl- phtalimide	24%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH- NH ₄ OH :90-9-1 Rf=0,45	huile	13n : 5-(3-Méthoxy- phényl)-pentylamine

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

Intermédiaires 14 :

5 a) 2-[4-(2-Heptylamino-éthyl)-phénoxy]-2-méthyl-propionate d'éthyle (14a)

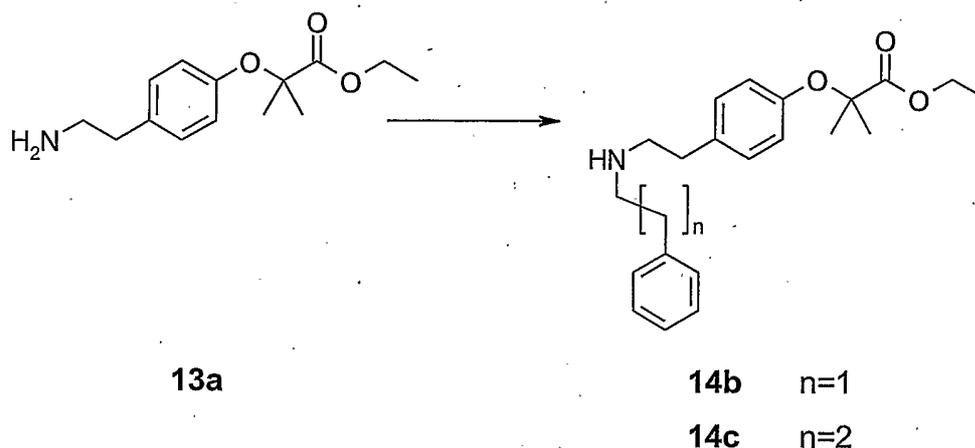


13a (4,1g, 5mmol) est placé en présence d'acide heptanoïque (2,3ml, 16,5mmol) dans 42ml de dichlorométhane. 2,3ml (16,5mmol) de triéthylamine sont additionnés suivis de 2,8ml (18,2mmol) de diéthylcyanophosphonate. Ce mélange est agité 24h à température ambiante puis le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu obtenu est repris par H₂O puis extrait à l'AcOEt. Après séchage sur MgSO₄, les phases organiques sont concentrées à sec et l'huile isolée est purifiée par chromatographie flash sur silice (CH₂Cl₂-MeOH :90-10). 4,7g d'huile sont obtenus (rendement=78%). 13ml d'une solution BH₃/THF (1M) sont placés à 0°C sous azote puis l'huile précédemment obtenue, diluée dans 20ml de THF, est coulée goutte à goutte. Ce mélange est placé à reflux pendant 2h puis neutralisé par 10ml d'EtOH/HCl (1,5N). La solution est à nouveau placée à reflux pendant 1h puis concentrée à sec. Le résidu obtenu est repris par une solution saturée de bicarbonate de sodium puis extrait au dichlorométhane. Après séchage sur MgSO₄, les phases organiques sont concentrées à sec et l'huile isolée est purifiée par

chromatographie flash sur silice (CH₂Cl₂-MeOH :90-10). 1,6g d'intermédiaire **14a** sont ainsi isolés sous forme d'huile (rendement=73%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH :90-9-1, Rf=0,50.

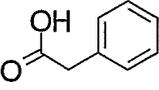
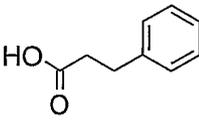
5

b) Intermédiaires 14b-14c



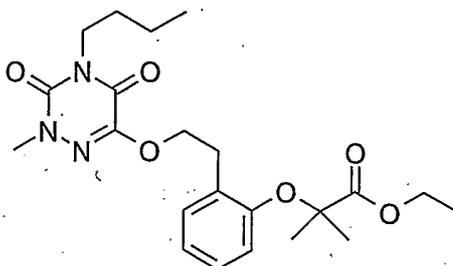
La synthèse des intermédiaires **14b-14c** est réalisée à partir de l'intermédiaire **13a** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **14a** en utilisant différents acides carboxyliques.

Tableau 16: intermédiaires **14b-14c**

Acides carboxyliques	Rdt total	Eluant	Forme	Intermédiaires 14b-14c
	78%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH : 90-10 Rf=0,37	Huile	14b : 2-Méthyl-2-[4-(2-phénéthylamino-éthyl)-phénoxy]-propionate d'éthyle
	65%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH : 90-10 Rf=0,44	Huile	14c : 2-Méthyl-2-[4-[2-(3-phényl-propylamino)-éthyl]-phénoxy]-propionate d'éthyle

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck

EXEMPLES

Exemple 1 : 2-{2-[2-(4-Butyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (1)

5

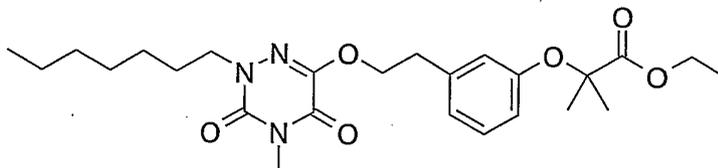
Le composé **1** est préparé selon la méthode de synthèse **1** : 1 g (4 mmol) de dérivé **10g** et 1g (3,8mmol) de triazine **5a** sont placés dans 3 ml de DMF en présence de 0,5g (3,7mmol) de K_2CO_3 . Ce mélange est agité à 120°C pendant 7 h. Après filtration et concentration à sec du milieu réactionnel, le résidu

10 obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice (CH_2Cl_2 -AcOEt :98-2). On isole 1,2g de cristaux blancs (rendement :74%).

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -AcOEt :95-5, $R_f=0,40$. $F=76^\circ C$

RMN 1H ($CDCl_3$) : 0,94ppm (t, 3H, $J=7,4Hz$), 1,20ppm (t, 3H, $J=7,2Hz$), 1,39ppm (m, 2H, $J=7,5ppm$), 1,63ppm (m, 8H), 3,16ppm (t, 2H, $J=7,6Hz$),

15 3,50ppm (s, 3H), 3,95ppm (t, 2H, $J=7,6Hz$), 4,22ppm (q, 2H, $J=7,0Hz$), 4,37ppm (t, 2H, $J=7,6Hz$), 7,00ppm (m, 4H).

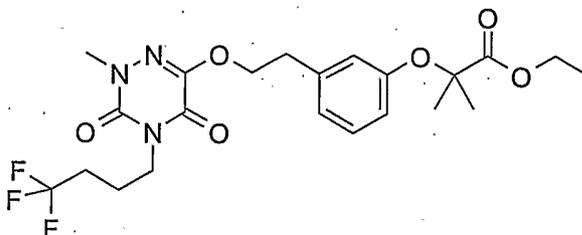
Exemple 2 : 2-{3-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (2)

20

Le composé **2** (huile) est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire **10h** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -AcOEt :90-10, $R_f=0,62$.

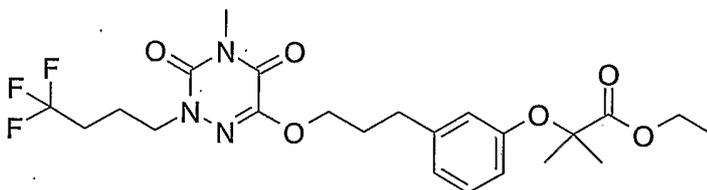
Exemple 3 : 2-Méthyl-2-(3-{2-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-éthyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle (3)



- 5 Le composé **3** (huile) est préparé à partir de la triazine **6a** et de l'intermédiaire **10h** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt :90-10, R_f=0,57.

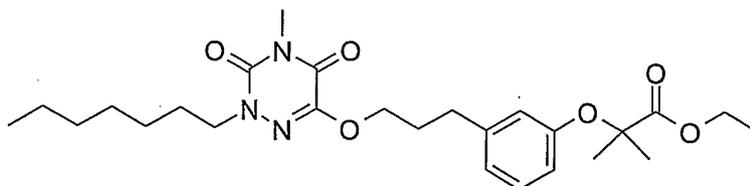
Exemple 4 : 2-Méthyl-2-(3-{3-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-propyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle (4)



Le composé **4** (huile) est préparé à partir de la triazine **4a** et de l'intermédiaire **12a** selon la méthode de synthèse 1.

- 15 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, R_f=0,30.

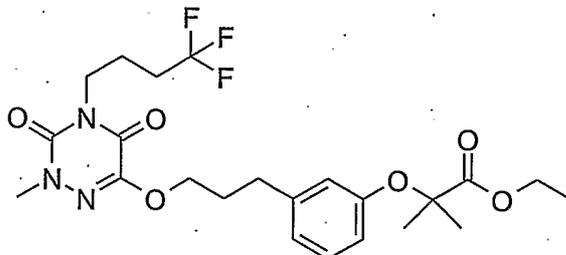
Exemple 5 : 2-{3-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle(5)



- 20 Le composé **5** (huile) est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire **12a** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, R_f=0,52.

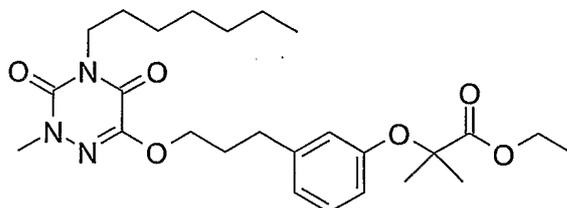
Exemple 6 : 2-Méthyl-2-(3-{3-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-propyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle (6)



5 Le composé 6 (huile) est préparé à partir de la triazine 6a et de l'intermédiaire 12a selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,46.

Exemple 7 : 2-{3-[3-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-
10 [1,2,4]triazin-6-yloxy)-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (7)

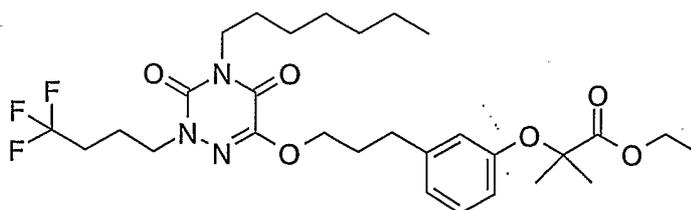


Le composé 7 (huile) est préparé à partir de la triazine 7a et de l'intermédiaire 12a selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,61.

15

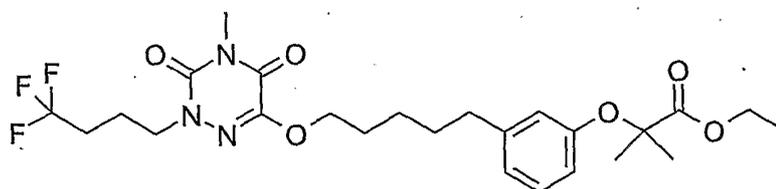
Exemple 8 : 2-(3-{3-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-propyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (8)



Le composé **8** (huile) est préparé à partir de la triazine **7b** et de l'intermédiaire **12a** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,53.

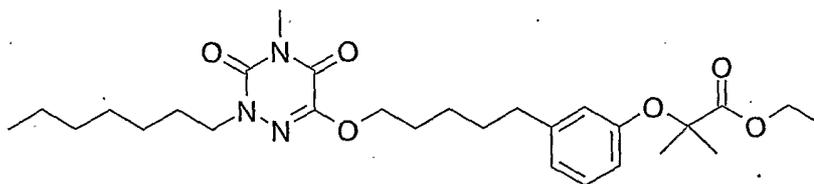
- 5 **Exemple 9** : 2-Méthyl-2-(3-{5-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-pentyl]-phénoxy)-propionate d'éthyle (**9**)



- 10 Le composé **9** (huile) est préparé à partir de la triazine **4a** et de l'intermédiaire **12b** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,34.

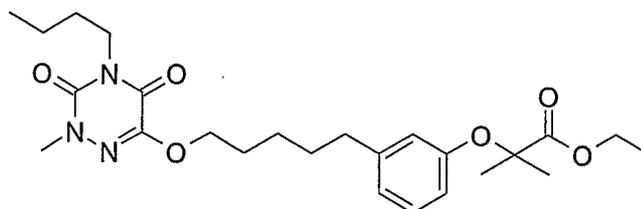
- 15 **Exemple 10** : 2-{3-[5-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**10**)



Le composé **10** (huile) est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire **12b** selon la méthode de synthèse **1**.

- 20 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,54.

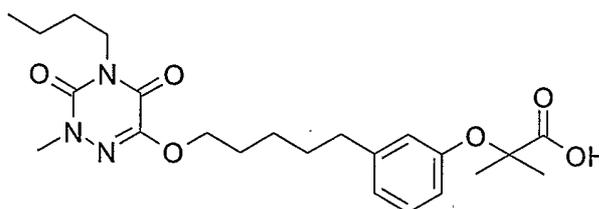
Exemple 11 : 2-{3-[5-(4-Butyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (11)



Le composé **11** (huile) est préparé à partir de la triazine **5a** et de l'intermédiaire **12b** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,29.

Exemple 12 : Acide 2-{3-[5-(4-butyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionique (12)

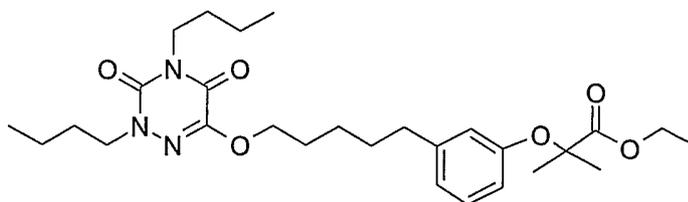


10

Le composé **12** (huile) est préparé par hydrolyse du composé **11** (HCl 12N, reflux, 16h, 62%).

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH:90-10, Rf=0,43.

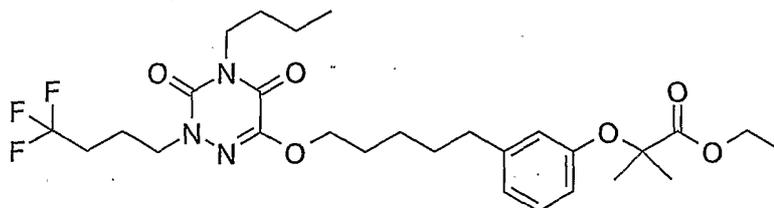
15 **Exemple 13** : 2-{3-[5-(2,4-Dibutyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4] triazin-6-yloxy)-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (13)



Le composé **13** (huile) est préparé à partir de la triazine **1c** et de l'intermédiaire **12b** selon la méthode de synthèse 1.

20 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,63.

Exemple 14 : 2-(3-{5-[4-Butyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-pentyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (14)

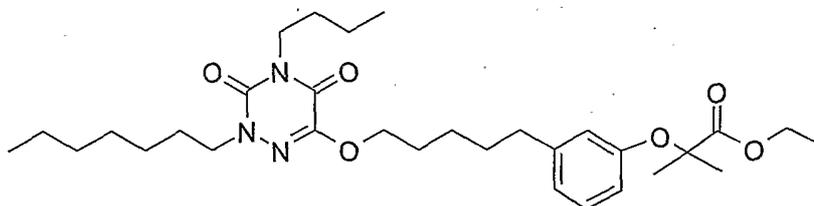


5

Le composé **14** (huile) est préparé à partir de la triazine **5b** et de l'intermédiaire **12b** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,35.

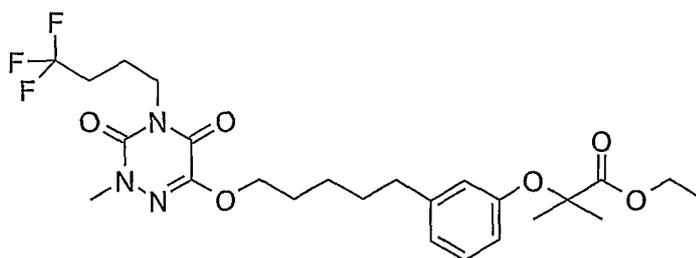
Exemple 15 : 2-{3-[5-(4-Butyl-2-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (15)



Le composé **15** (huile) est préparé à partir de la triazine **5c** et de l'intermédiaire **12b** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,53.

Exemple 16 : 2-Méthyl-2-(3-{5-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-pentyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle (16)

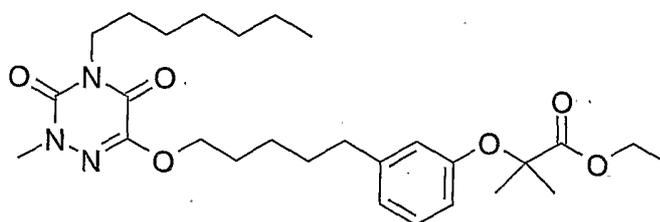


20

Le composé **16** (huile) est préparé à partir de la triazine **6a** et de l'intermédiaire **12b** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,33.

- 5 **Exemple 17** : 2-{3-[5-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl propionate d'éthyle (17)

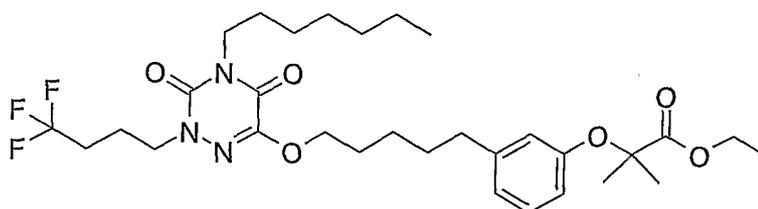


Le composé **17** (huile) est préparé à partir de la triazine **7a** et de l'intermédiaire

- 10 **12b** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,36.

- 15 **Exemple 18** : 2-(3-{5-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-pentyl]-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (18)

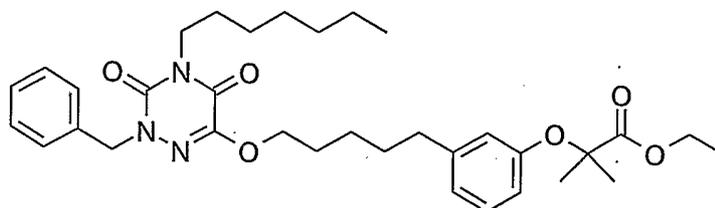


Le composé **18** (huile) est préparé à partir de la triazine **7b** et de l'intermédiaire

- 20 **12b** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt :70-30, Rf=0,35.

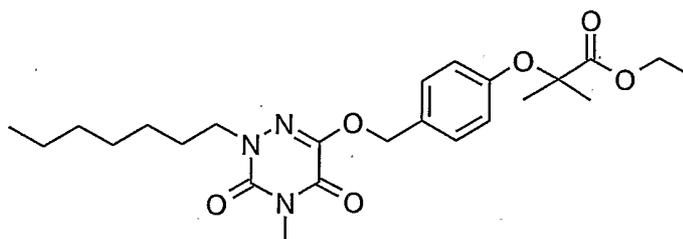
Exemple 19 : 2-{3-[5-(2-Benzyl-4-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (19)



Le composé **19** (huile) est préparé à partir de la triazine **7c** et de l'intermédiaire
5 **12b** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,51.

Exemple 20 : 2-[4-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxyméthyl)-phénoxy]-2-méthyl-propionate d'éthyle (20)

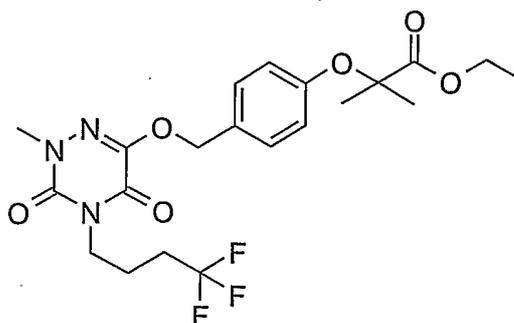


10

Le composé **20** (huile) est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire
10f selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,28.

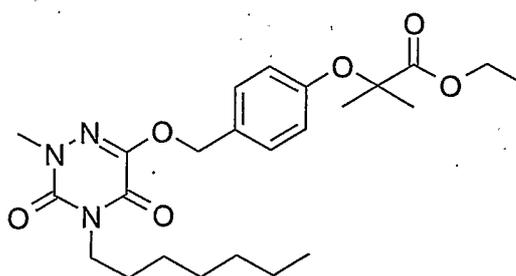
15 **Exemple 21** : 2-Méthyl-2-{4-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxyméthyl]-phénoxy}-propionate d'éthyle (21)



Le composé **21** (huile) est préparé à partir de la triazine **6a** et de l'intermédiaire **10f** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :60-40, Rf=0,46.

- 5 **Exemple 22** : 2-[4-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxyméthyl)-phénoxy]-2-méthyl-propionate d'éthyle (22)



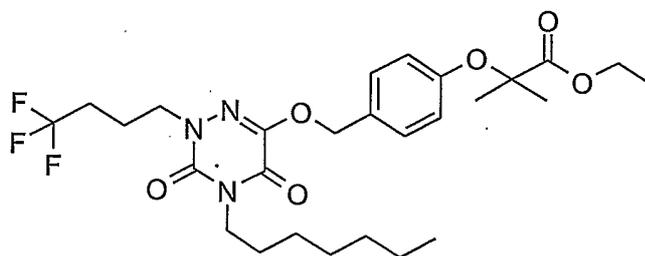
Le composé **22** (huile) est préparé à partir de la triazine **7a** et de l'intermédiaire **10f** selon la méthode de synthèse 1.

10

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,34.

- Exemple 23** : 2-{4-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxyméthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (23)

15

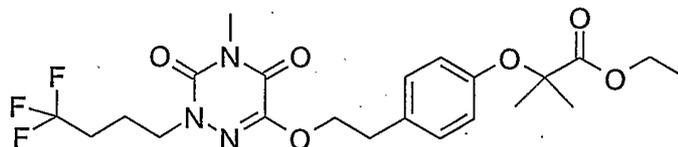


Le composé **23** (huile) est préparé à partir de la triazine **7b** et de l'intermédiaire **10f** selon la méthode de synthèse 1.

20

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :90-10, Rf=0,61.

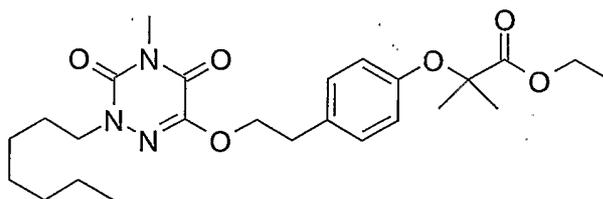
Exemple 24 : 2-Méthyl-2-(4-{2-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-éthyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle (24)



- 5 Le composé **24** (huile) est préparé à partir de la triazine **4a** et de l'intermédiaire **10j** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt :90-10, Rf=0,45.

Exemple 25 : 2-{4-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (25)

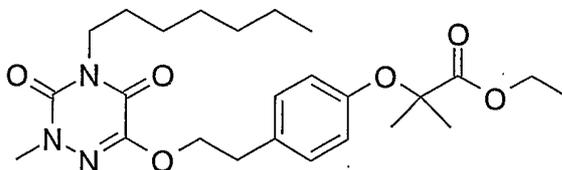


Le composé **25** (huile) est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire **10j** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,45.

15

Exemple 26 : 2-{4-[2-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (26)

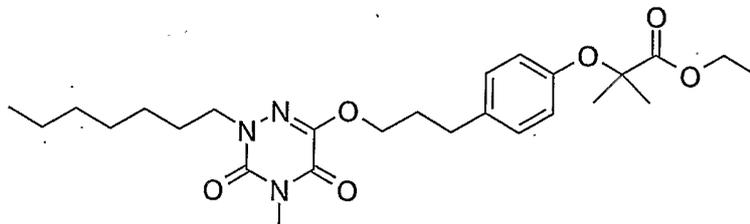


Le composé **26** (huile) est préparé à partir de la triazine **7a** et de l'intermédiaire **10j** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,46.

20

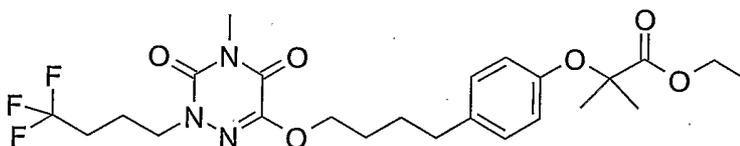
Exemple 27 : 2-{4-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (27)



Le composé **27** (huile) est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire
5 **12c** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,33.

Exemple 28 : 2-Méthyl-2-(4-{4-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-butyl}-phénoxy)-propionate
10 d'éthyle (28)

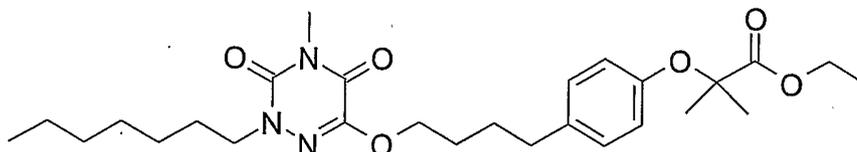


Le composé **28** (huile) est préparé à partir de la triazine **4a** et de l'intermédiaire
12d selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,31.

15

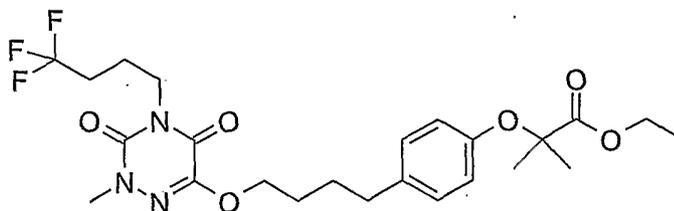
Exemple 29 : 2-{4-[4-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (29)



Le composé **29** (huile) est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire
20 **12d** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,49.

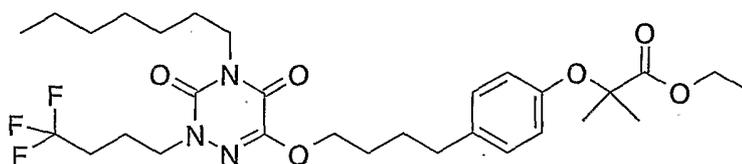
Exemple 30 : 2-Méthyl-2-(4-{4-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-butyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle (30)



- 5 Le composé **30** (huile) est préparé à partir de la triazine **6a** et de l'intermédiaire **12d** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,35.

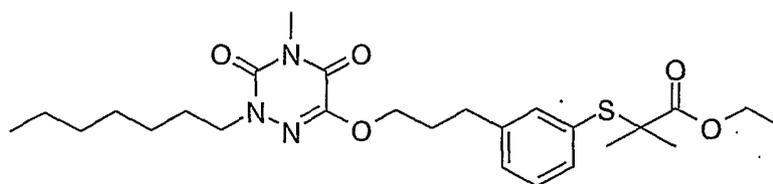
10 **Exemple 31 : 2-(4-{4-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-butyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (31)**



- Le composé **31** (huile) est préparé à partir de la triazine **7b** et de l'intermédiaire **12d** selon la méthode de synthèse **1**.

- 15 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,51.

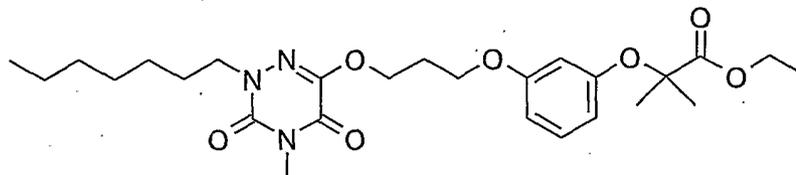
Exemple 32 : 2-{3-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-propyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle (32)



- 20 Le composé **32** (huile) est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire **12e** selon la méthode de synthèse **1**.

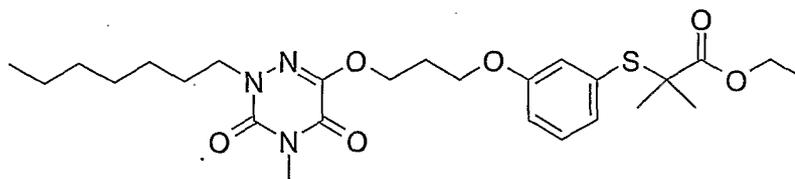
CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,37.

Exemple 33 : 2-{3-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-propoxy]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (33)



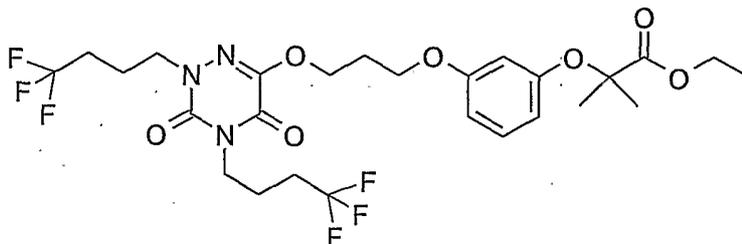
- 5 Le composé **33** est préparé selon la méthode de synthèse **2** : 1,1g (3,7mmol) de triazine **9q**, 0,83g (3,7mmol) d'ester **10b** et 1,25g (4,7mmol) de PPh₃ sont placés dans 30ml de THF à 40°C. 0,74ml (4,7mmol) de DEAD dilué dans 10ml de THF sont coulés goutte à goutte et le mélange est agité 1h à 40°C. Après, concentration à sec du milieu réactionnel, le résidu obtenu est purifié par
- 10 chromatographie flash sur alumine neutre (heptane-AcOEt :80-20). On isole 0,8g de composé **33** sous forme d'huile claire (rendement :43%).
- CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt :50-50, Rf=0,30.

- Exemple 34 : 2-{3-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-propoxy]-phénylesulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle (34)**
- 15



- Le composé **34** (huile) est préparé à partir de la triazine **9q** et de l'intermédiaire
- 20 **11c** selon la méthode de synthèse **2**.
- CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt :50-50, Rf=0,33.

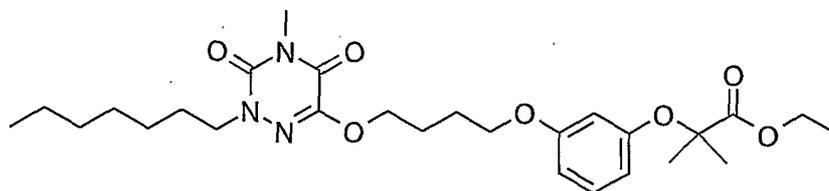
Exemple 35 : 2-(3-{3-[3,5-Dioxo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-propoxy}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (35)



- 5 Le composé **35** (huile) est préparé à partir de la triazine **9r** et de l'intermédiaire **10b** selon la méthode de synthèse **2**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt :50-50, Rf=0,50.

Exemple 36 : 2-{3-[4-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-butoxy]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (36)

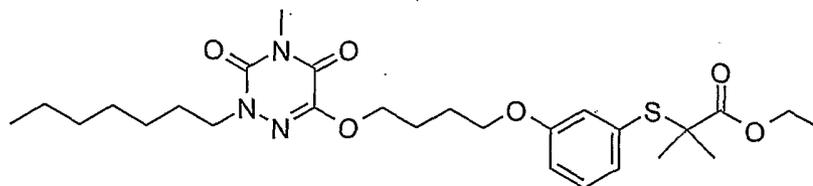


- 10 Le composé **36** (huile) est préparé à partir de la triazine **9s** et de l'intermédiaire **10b** selon la méthode de synthèse **2**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt :50-50, Rf=0,34.

15

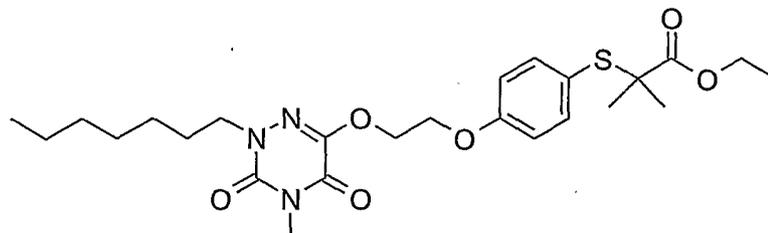
Exemple 37 : 2-{3-[4-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-butoxy]-phénylesulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle (37)



- 20 Le composé **37** (huile) est préparé à partir de la triazine **9s** et de l'intermédiaire **11c** selon la méthode de synthèse **2**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt :50-50, Rf=0,37.

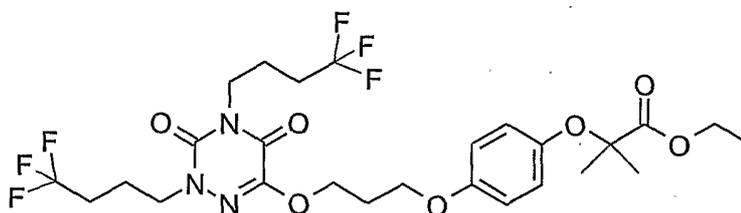
Exemple 38 : 2-{4-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-éthoxy]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle (38)



5 Le composé **38** (huile) est préparé à partir de la triazine **9p** et de l'intermédiaire **11d** selon la méthode de synthèse 2.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt :50-50, Rf=0,33.

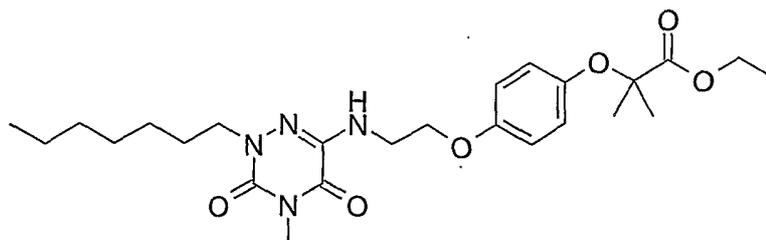
Exemple 39 : 2-(4-{3-[3,5-Dioxo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-propoxy}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (39)



Le composé **39** (huile) est préparé à partir de la triazine **9r** et de l'intermédiaire **10c** selon la méthode de synthèse 2.

15 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt :50-50, Rf=0,50.

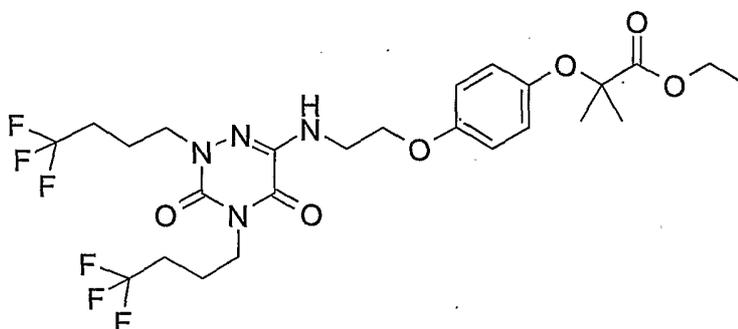
Exemple 40 : 2-{4-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthoxy]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (40)



Le composé **40** (huile) est préparé à partir de la triazine **9b** et de l'intermédiaire **10c** selon la méthode de synthèse **2**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,29.

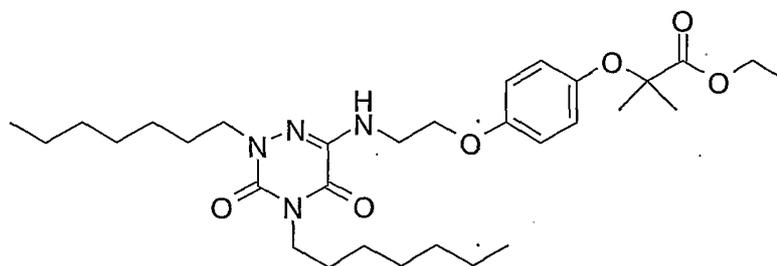
- 5 **Exemple 41** : 2-(4-{2-[3,5-Dioxo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthoxy}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (**41**)



- 10 Le composé **41** (huile) est préparé à partir de la triazine **9a** et de l'intermédiaire **10c** selon la méthode de synthèse **2**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,50.

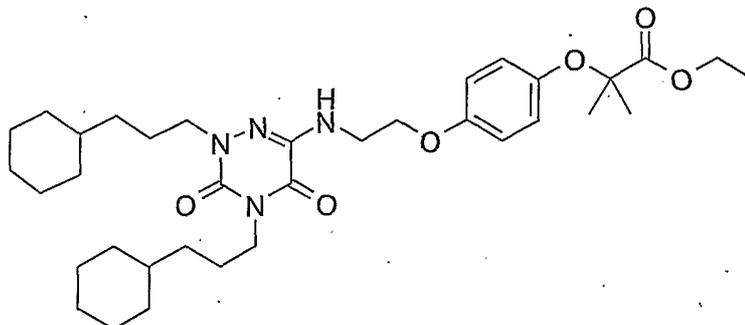
- 15 **Exemple 42** : 2-{4-[2-(2,4-Diheptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthoxy]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**42**)



Le composé **42** (huile) est préparé à partir de la triazine **9c** et de l'intermédiaire **10c** selon la méthode de synthèse **2**.

- 20 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,85.

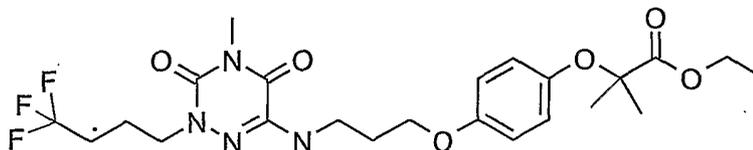
Exemple 43: 2-(4-{2-[2,4-Bis-(3-cyclohexyl-propyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthoxy}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (43)



- 5 Le composé **43** (huile) est préparé à partir de la triazine **9d** et de l'intermédiaire **10c** selon la méthode de synthèse **2**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt :80-20, Rf=0,85.

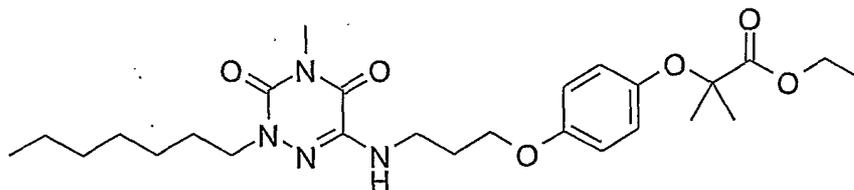
Exemple 44 : 2-Méthyl-2-(4-{3-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propoxy}-phénoxy)-propionate d'éthyle (44)



Le composé **44** (huile) est préparé à partir de la triazine **9f** et de l'intermédiaire **10c** selon la méthode de synthèse **2**.

- 15 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,36.

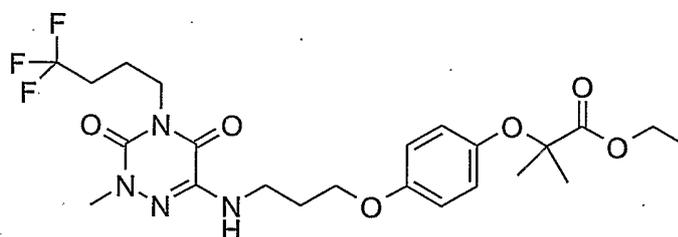
Exemple 45 : 2-{4-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-propoxy]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (45)



Le composé **45** (huile) est préparé à partir de la triazine **9g** et de l'intermédiaire **10c** selon la méthode de synthèse **2**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,48.

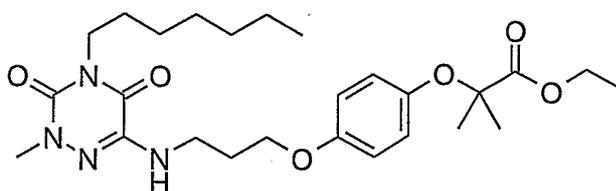
- 5 **Exemple 46** : 2-Méthyl-2-(4-{3-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propoxy}-phénoxy)-propionate d'éthyle (**46**)



- 10 Le composé **46** (solide) est préparé à partir de la triazine **9h** et de l'intermédiaire **10c** selon la méthode de synthèse **2**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,37.
F=116°C

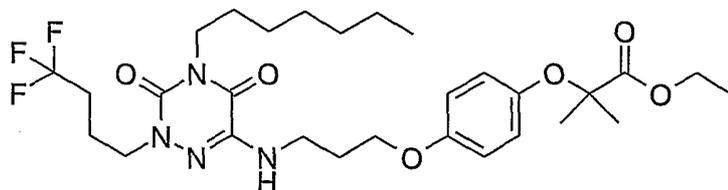
- 15 **Exemple 47** : 2-{4-[3-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-propoxy]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**47**)



- 20 Le composé **47** (huile) est préparé à partir de la triazine **9i** et de l'intermédiaire **10c** selon la méthode de synthèse **2**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,30.

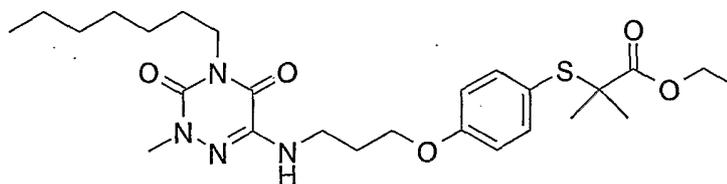
Exemple 48 : 2-(4-{3-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propoxy}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (48)



- 5 Le composé **48** (huile) est préparé à partir de la triazine **9j** et de l'intermédiaire **10c** selon la méthode de synthèse **2**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,50.

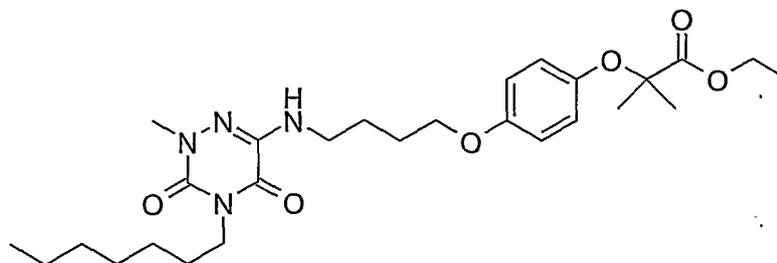
- Exemple 49** : 2-{4-[3-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-propoxy]-phénylesulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle (49)



Le composé **49** (huile) est préparé à partir de la triazine **9i** et de l'intermédiaire **11d** selon la méthode de synthèse **2**.

- 15 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,46.

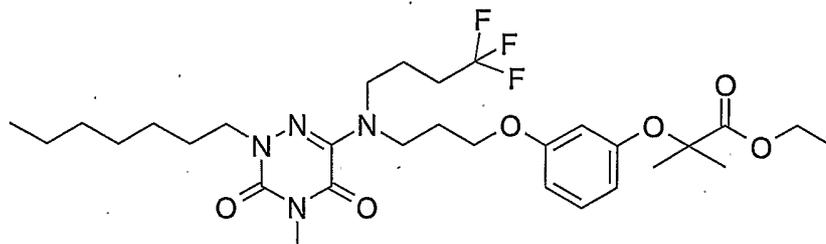
Exemple 50 : 2-{4-[4-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butoxy]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (50)



- 20 Le composé **50** (huile) est préparé à partir de la triazine **9i** et de l'intermédiaire **10c** selon la méthode de synthèse **2**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,50.

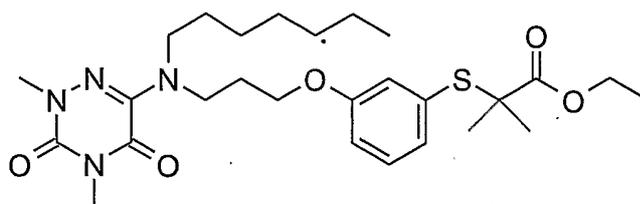
Exemple 51 : 2-(3-{3-[(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-(4,4,4-trifluoro-butyl)-amino]-propoxy}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (51)



Le composé **51** (huile) est préparé à partir de la triazine **9m** et de l'intermédiaire **10b** selon la méthode de synthèse **3** en utilisant des conditions de couplage de Mitsunobu telles que celles décrites pour l'exemple **33**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :90-10, Rf=0,56.

Exemple 52 : 2-(3-{3-[(2,4-Diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-heptyl-amino]-propoxy}-phénylsulfanyl)-2-méthyl-propionate d'éthyle (52)

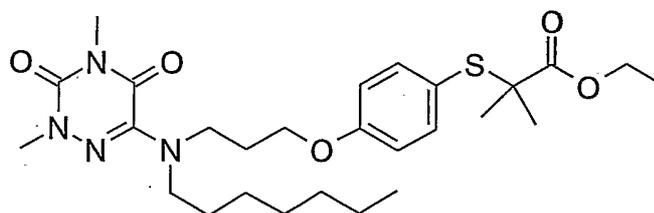


Le composé **52** (huile) est préparé à partir de la triazine **9n** et de l'intermédiaire **11c** selon la méthode de synthèse **3** en utilisant des conditions de couplage telles que celles décrites pour l'exemple **33**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt :70-30, Rf=0,22.

Exemple 53 : 2-(4-{3-[(2,4-Diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-heptyl-amino]-propoxy}-phénylsulfanyl)-2-méthyl-propionate d'éthyle (53)

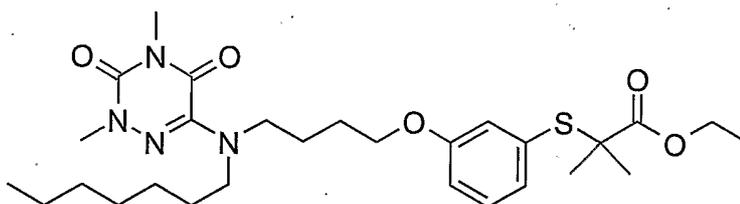
64



Le composé **53** (huile) est préparé à partir de la triazine **9n** et de l'intermédiaire **11d** selon la méthode de synthèse **3** en utilisant des conditions de couplage telles que celles décrites pour l'exemple **33**.

- 5 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt :80-20, Rf=0,45.

Exemple 54 : 2-(3-{4-[(2,4-Diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-heptyl-amino]-butoxy}-phénylsulfanyl)-2-méthyl-propionate d'éthyle (**54**)



10

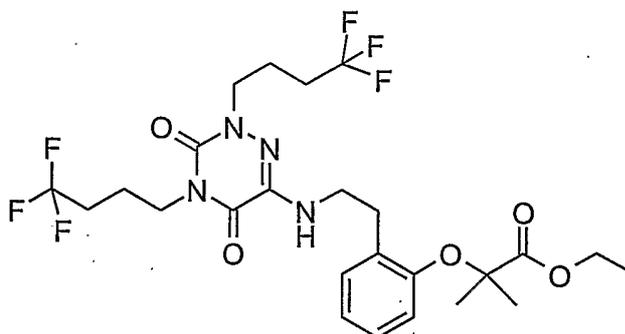
Le composé **54** (huile) est préparé à partir de la triazine **9o** et de l'intermédiaire **11c** selon la méthode de synthèse **3** en utilisant des conditions de couplage telles que celles décrites pour l'exemple **33**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt :70-30, Rf=0,25.

15

Exemple 55 : 2-(2-{2-[3,5-Dioxo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (**55**)

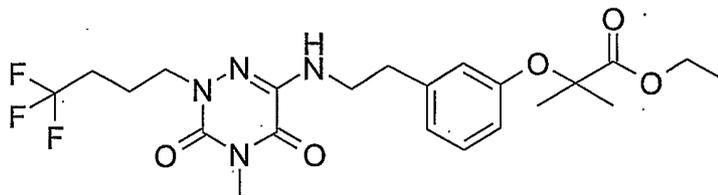
65



Le composé **55** est préparé selon la méthode de synthèse **4** : 6,6g (16,1mmol) de triazine **1d**, 2g (13,4mmol) de 2-(2-méthoxy-phényl)-éthylamine et 4,7ml (33,9mmol) de triéthylamine sont placés dans 20ml de nbutanol à 120°C pendant 28h. Après concentration à sec du milieu réactionnel, le résidu obtenu est repris par H₂O et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :90-10). On isole 3,1g d'intermédiaire sous forme d'huile (rendement :48%) qui sont ensuite placés dans 30ml de CH₂Cl₂ à 0°C sous azote. Une solution de BBr₃ (12,8ml à 1M dans CH₂Cl₂) est coulée goutte à goutte et le milieu réactionnel est agité 3,5h à température ambiante. Il est ensuite placé à 0°C et acidifié par une solution d'HCl 0,1N jusqu'à pH=1. La phase organique est décantée puis lavée avec 100ml d'eau. Après séchage sur MgSO₄, elle est concentrée à sec et le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice (CH₂Cl₂-AcOEt :95-5). On isole 1,9g de phénol correspondant (rendement=65%) qui est ensuite placé dans 2ml de DMF en présence de 1,9ml (12,5mmol) de bromoisobutyrate d'éthyle et 0,6g (4,3mmol) de K₂CO₃. Le milieu réactionnel est chauffé à 130°C pendant 22h puis filtré et concentré à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice (CH₂Cl₂-AcOEt :98-2). 0,8g de composé **55** (rendement=34%) sous forme d'huile est isolé.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt :95-5, R_f=0,66.

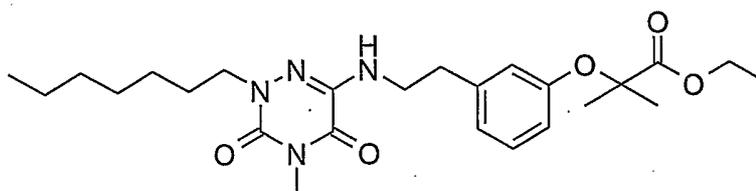
Exemple 56 : 2-Méthyl-2-(3-{2-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle (56)



- 5 Le composé **56** est préparé selon la méthode de synthèse **1** : 1,1 g (4,4 mmol) de dérivé **13b** et 1g (3,7mmol) de triazine **4a** sont placés dans 10 ml de nBuOH en présence de 1,3ml (9,3mmol) de triéthylamine. Ce mélange est agité à 120°C pendant 24 h. Après concentration à sec du milieu réactionnel, le résidu obtenu est repris par H₂O et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont
- 10 séchées sur MgSO₄ puis concentrées à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :90-10). On isole 0,4g de composé **56** sous forme d'huile (rendement :27%).

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,19.

- 15 **Exemple 57 : 2-{3-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (57)**

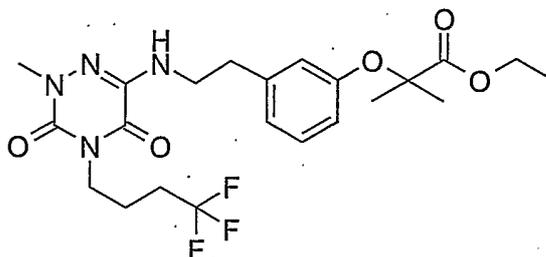


Le composé **57** (huile) est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire **13b** selon la méthode de synthèse **1**.

- 20 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,44.

Exemple 58 : 2-Méthyl-2-(3-{2-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle (58)

67

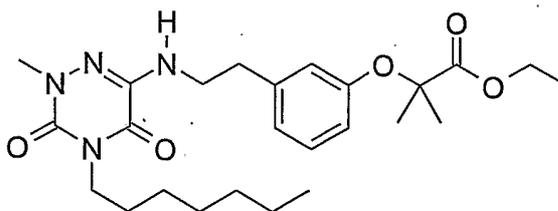


Le composé **58** (huile) est préparé à partir de la triazine **6a** et de l'intermédiaire **13b** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,33.

5

Exemple 59 : 2-{3-[2-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**59**)



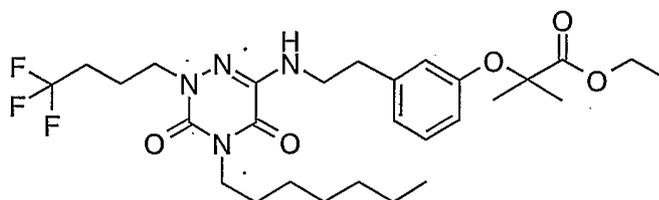
Le composé **59** (huile) est préparé à partir de la triazine **7a** et de l'intermédiaire

13b selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,50.

15

Exemple 60 : 2-(3-{2-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (**60**)

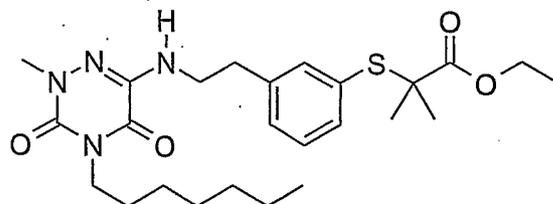


Le composé **60** (huile) est préparé à partir de la triazine **7b** et de l'intermédiaire **13b** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :90-10, Rf=0,22.

20

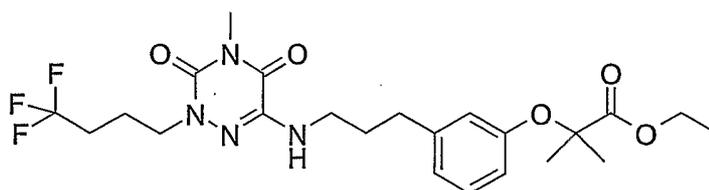
Exemple 61 : 2-{3-[2-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénylesulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle (61)



5 Le composé **61** (huile) est préparé à partir de la triazine **7a** et de l'intermédiaire **13d** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,61.

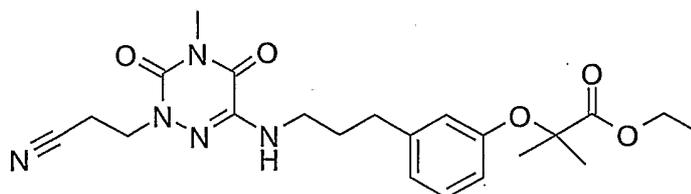
Exemple 62 : 2-Méthyl-2-(3-{3-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle (62)



Le composé **62** (huile) est préparé à partir de la triazine **4a** et de l'intermédiaire **13j** selon la méthode de synthèse 4.

15 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt :90-10, Rf=0,60.

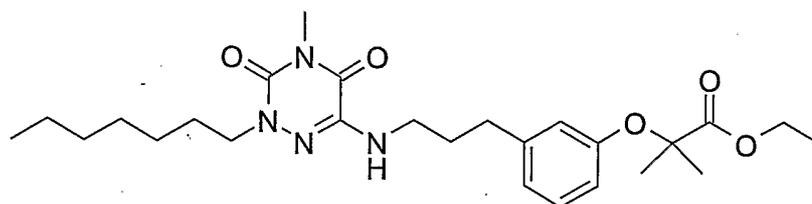
Exemple 63 : 2-(3-{3-[2-(2-Cyano-éthyl)-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (63)



Le composé **63** (huile) est préparé à partir de la triazine **3a** et de l'intermédiaire **13j** selon la méthode de synthèse 4.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,44.

- 5 **Exemple 64** : 2-{3-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**64**)

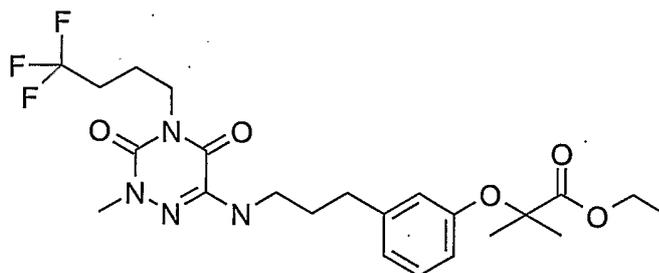


Le composé **64** (huile) est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire **13j** selon la méthode de synthèse 4.

- 10 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,20.

Exemple 65 : 2-Méthyl-2-(3-{3-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propyl]-phénoxy)-propionate d'éthyle (**65**)

15

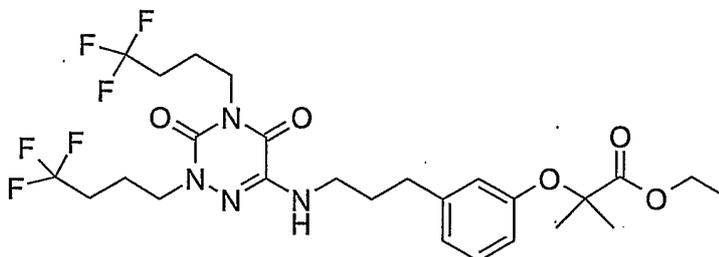


Le composé **65** (huile) est préparé à partir de la triazine **6a** et de l'intermédiaire **13j** selon la méthode de synthèse 4.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt :90-10, Rf=0,78.

20

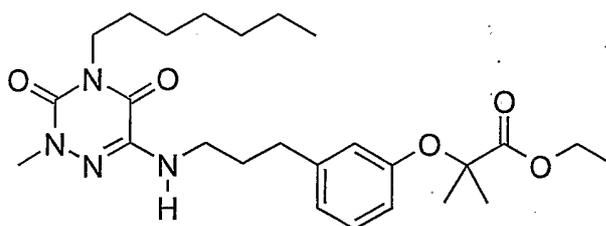
Exemple 66 : 2-(3-{3-[3,5-Dioxo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propyl]-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (**66**)



Le composé **66** (huile) est préparé à partir de la triazine **1d** et de l'intermédiaire **13i** selon la méthode de synthèse 4.

5 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,49.

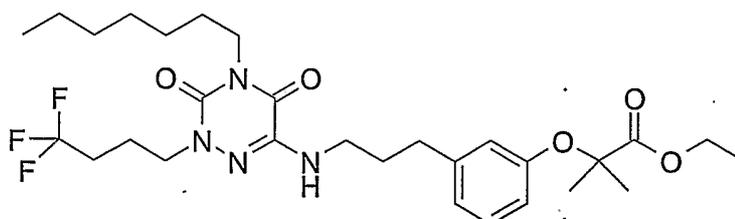
Exemple 67 : 2-{3-[3-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**67**)



10 Le composé **67** (huile) est préparé à partir de la triazine **7a** et de l'intermédiaire **13c** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,50.

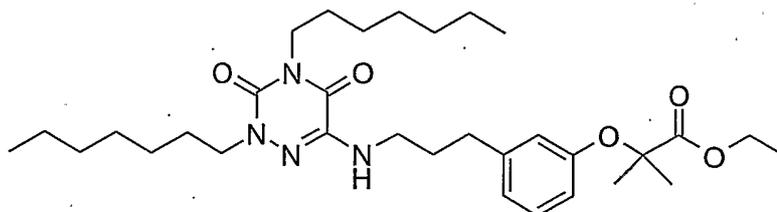
15 **Exemple 68** : 2-(3-{3-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (**68**)



Le composé **68** (huile) est préparé à partir de la triazine **7b** et de l'intermédiaire **13j** selon la méthode de synthèse 4.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,63.

Exemple 69 : 2-{3-[3-(2,4-Diheptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (69)

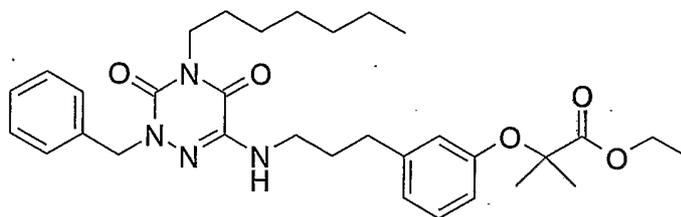


5

Le composé **69** (huile) est préparé à partir de la triazine **1e** et de l'intermédiaire **13j** selon la méthode de synthèse **4**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,53.

Exemple 70 : 2-{3-[3-(2-Benzyl-4-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (70)

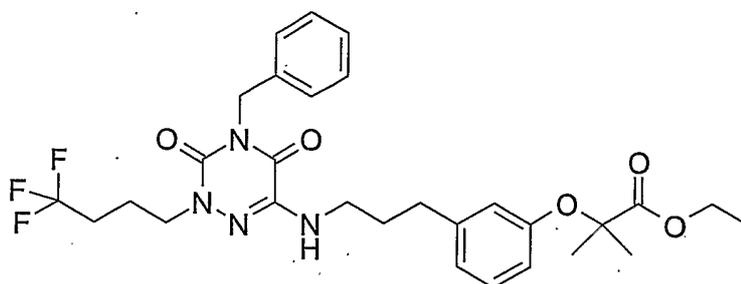


Le composé **70** (huile) est préparé à partir de la triazine **7c** et de l'intermédiaire **13j** selon la méthode de synthèse **4**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,47.

Exemple 71 : 2-(3-{3-[4-Benzyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (71)

72

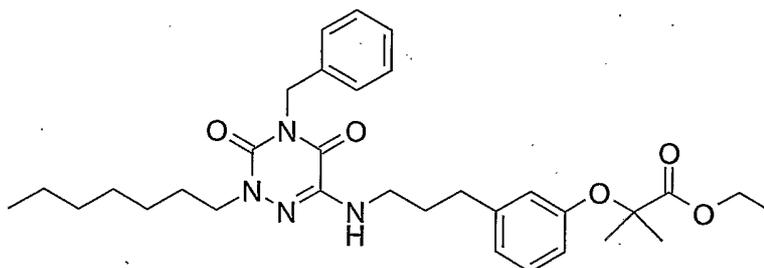


Le composé **71** (huile) est préparé à partir de la triazine **8a** et de l'intermédiaire **13j** selon la méthode de synthèse 4.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,30.

5

Exemple 72 : 2-{3-[3-(4-Benzyl-2-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2, 4] triazin-6-ylamino)-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**72**)



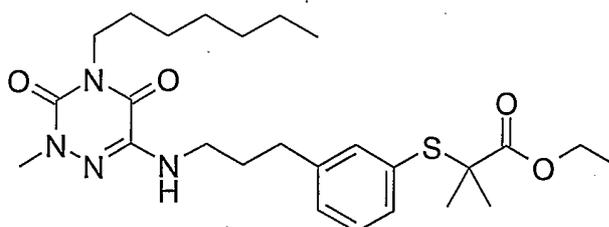
Le composé **72** (huile) est préparé à partir de la triazine **8b** et de l'intermédiaire **13j** selon la méthode de synthèse 4.

10

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,42.

Exemple 73 : 2-{3-[3-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-propyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**73**)

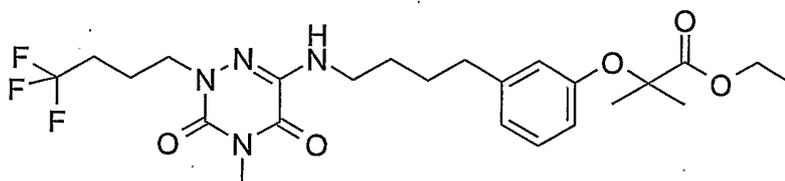
15



Le composé **73** (huile) est préparé à partir de la triazine **7a** et de l'intermédiaire **13e** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,58.

- 5 **Exemple 74** : 2-Méthyl-2-(3-{4-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-propionate d'éthyle (**74**)

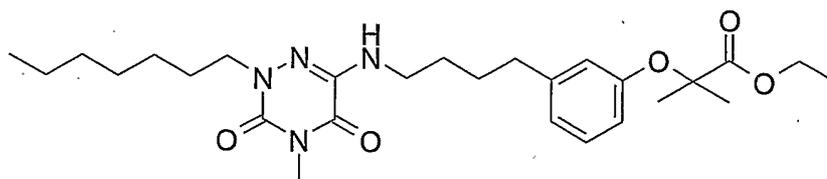


10

Le composé **74** (huile) est préparé à partir de la triazine **4a** et de l'intermédiaire **13m** selon la méthode de synthèse **4**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,21.

- 15 **Exemple 75** : 2-{3-[4-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**75**)

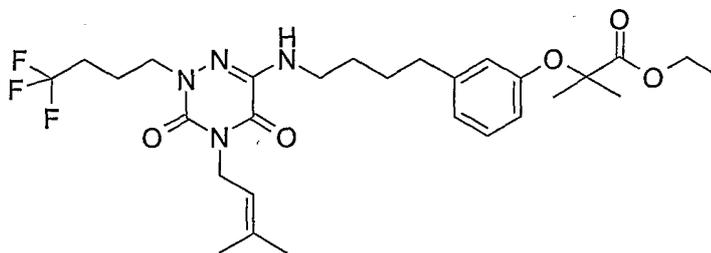


Le composé **75** (huile) est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire **13m** selon la méthode de synthèse **4**.

- 20 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,44.

Exemple 76 : 2-Méthyl-2-(3-{4-[4-(3-méthyl-but-2-ényl)-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-propionate d'éthyle (**76**)

74

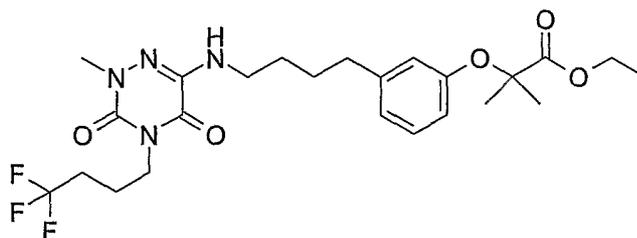


Le composé **76** (huile) est préparé à partir de la triazine **5d** et de l'intermédiaire **13m** selon la méthode de synthèse **4**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,50.

5

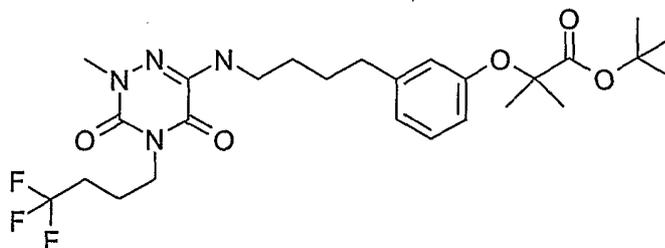
Exemple 77 : 2-Méthyl-2-(3-{4-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle (**77**)



10 Le composé **77** (huile) est préparé à partir de la triazine **6a** et de l'intermédiaire **13k** selon la méthode de synthèse **4**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,35.

15 **Exemple 78** : 2-Méthyl-2-(3-{4-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl}-phénoxy)-propionate de tert-butyle (**78**)

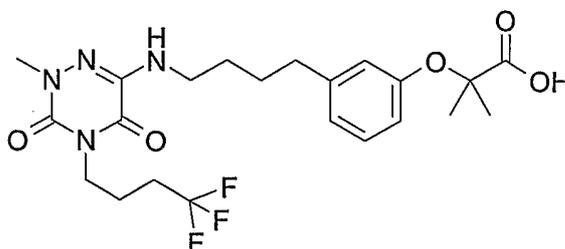


Le composé **78** (huile) est préparé à partir de la triazine **6a** et de l'intermédiaire **13m** selon la méthode de synthèse **4** en utilisant à la dernière étape le bromoisobutyrate de tert-butyle.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt :60-40, Rf=0,35.

5

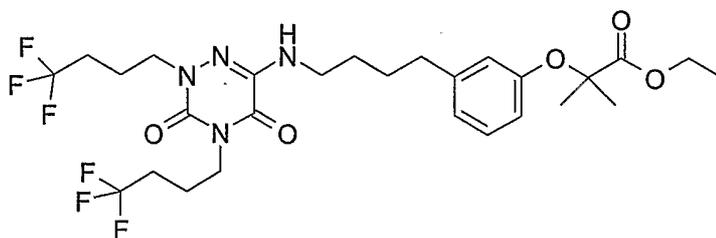
Exemple 79 : Acide 2-méthyl-2-(3-{4-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl}-phénoxy)-propionique (**79**)



10 Après hydrolyse du composé **78** (acide trifluoroacétique/CH₂Cl₂, rendement=61%), le composé **79** est isolé sous forme de solide.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH:90-10, Rf=0,73. F=116°C.

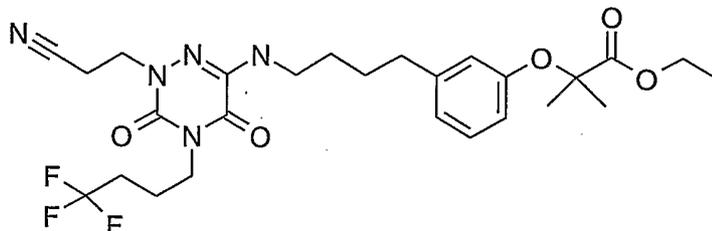
15 **Exemple 80** : 2-(3-{4-[3,5-Dioxo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (**80**)



Le composé **80** (huile) est préparé à partir de la triazine **1d** et de l'intermédiaire **13m** selon la méthode de synthèse **4**.

20 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,32.

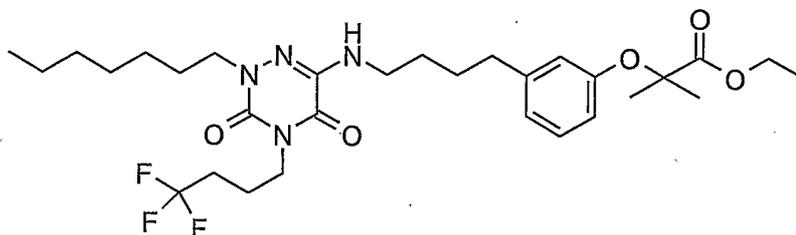
Exemple 81 : 2-(3-{4-[2-(2-Cyano-éthyl)-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (81)



- 5 Le composé **81** (huile) est préparé à partir de la triazine **3b** et de l'intermédiaire **13k** selon la méthode de synthèse 4.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,20.

- 10 **Exemple 82** : 2-(3-{4-[2-Heptyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (82)

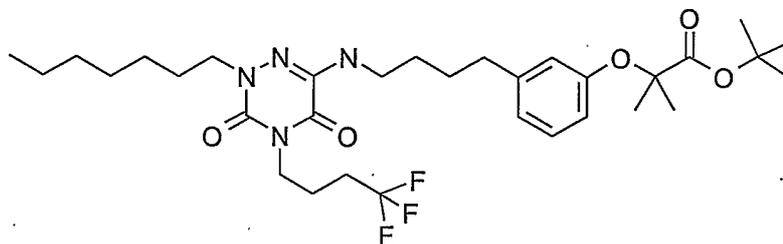


Le composé **82** (huile) est préparé à partir de la triazine **6b** et de l'intermédiaire **13k** selon la méthode de synthèse 4.

- 15 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,37.

Exemple 83 : 2-(3-{4-[2-Heptyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate de tert-butyle (83)

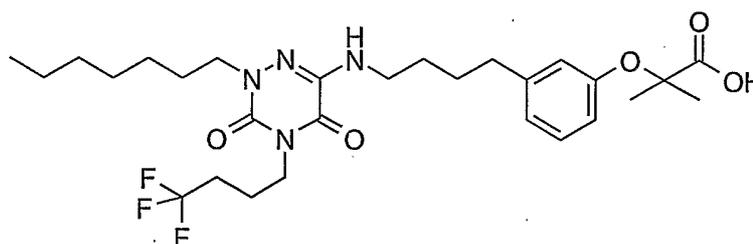
77



Le composé **83** (huile) est préparé à partir de la triazine **6b** et de l'intermédiaire **13m** selon la méthode de synthèse **4** en utilisant à la dernière étape le bromoisobutyrate de tert-butyle.

- 5 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, heptane-AcOEt :60-40, Rf=0,43.

Exemple 84 : Acide 2-(3-{4-[2-Heptyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionique (**84**)

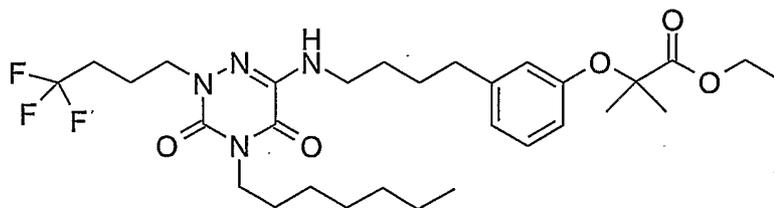


10

Après hydrolyse du composé **83** (acide trifluoroacétique/CH₂Cl₂, rendement=76%), le composé **84** est isolé sous forme d'huile.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, Rf=0,39.

- 15 **Exemple 85 : 2-(3-{4-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**85**)**

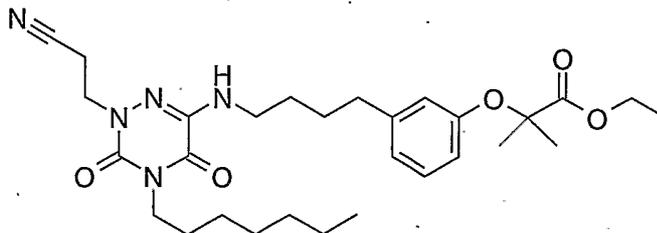


Le composé **85** (huile) est préparé à partir de la triazine **7b** et de l'intermédiaire **13m** selon la méthode de synthèse **4**.

20

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,75.

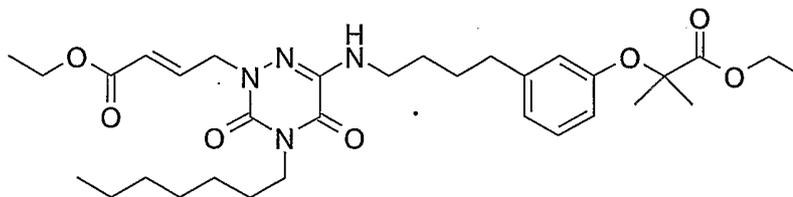
Exemple 86 : 2-(3-{4-[2-(2-Cyano-éthyl)-4-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (86)



Le composé **86** (huile) est préparé à partir de la triazine **3c** et de l'intermédiaire **13m** selon la méthode de synthèse **4**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,51.

Exemple 87 : 4-(6-{4-[3-(1-Ethoxycarbonyl-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-butylamino}-4-heptyl-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl)-but-2-enonate d'éthyle (87)

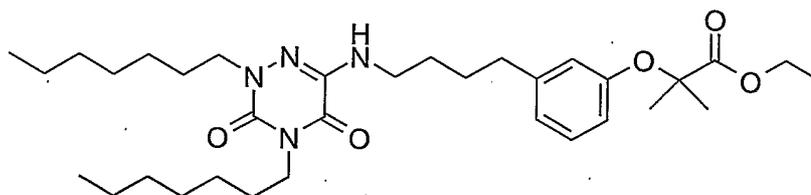


Le composé **87** (huile) est préparé selon la méthode de synthèse **6** : 0,2g (5mmol) de NaH (60% dans la paraffine) sont placés en suspension dans 10ml de DMF à 0°C sous azote. 1,4g (2,6mmol) de composé **86** dilué dans 4ml de DMF sont coulés goutte à goutte. Le mélange est agité 4,5h à température ambiante puis concentré à sec. Le résidu obtenu est repris par H₂O et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice (CH₂Cl₂-AcOEt :90-10) et 0,8g de solide sont isolés (rendement :63%). 78mg (1,9mmol) de NaH (60% dans la paraffine) sont placés en suspension dans 15ml de DMF à 0°C sous azote. Le solide isolé précédemment (0,8g, 1,6mmol) dilué dans

5ml de DMF est coulé goutte à goutte puis ce mélange est agité 1h à température ambiante. 0,29ml (2,1mmol) de 4-bromo-but-2-énoate d'éthyle est ajouté puis l'agitation est poursuivie pendant 9h. Après concentration à sec, le résidu obtenu est repris par H₂O et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :80-20). On isole 0,6g de composé **87** sous forme d'huile (rendement=56%).

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,33.

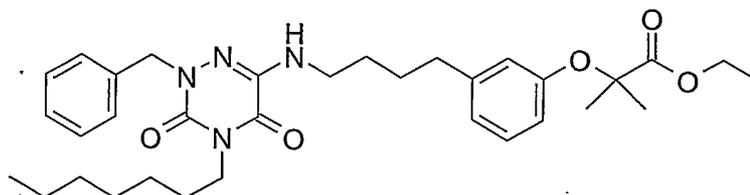
10 **Exemple 88** : 2-{3-[4-(2,4-Diheptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**88**)



Le composé **88** (huile) est préparé à partir de la triazine **1e** et de l'intermédiaire **13k** selon la méthode de synthèse 4.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,53.

Exemple 89 : 2-{3-[4-(2-Benzyl-4-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**89**)



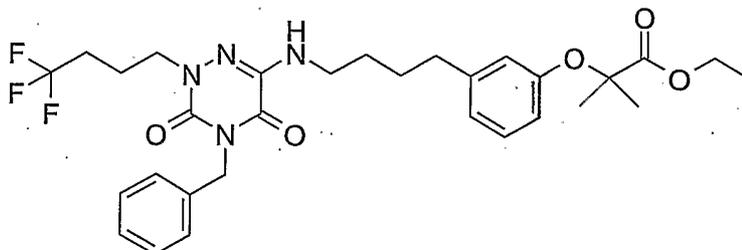
20

Le composé **89** (solide) est préparé à partir de la triazine **7c** et de l'intermédiaire **13k** selon la méthode de synthèse 4.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,37. F=58°C.

25

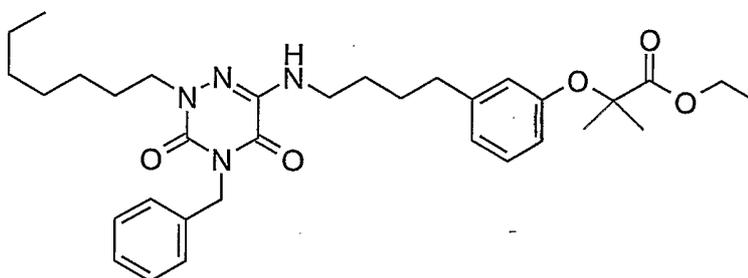
Exemple 90 : 2-(3-{4-[4-Benzyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (90)



- 5 Le composé **90** (huile) est préparé à partir de la triazine **8a** et de l'intermédiaire **13k** selon la méthode de synthèse 4.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,46.

- Exemple 91** : 2-(3-{4-(4-Benzyl-2-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (91)

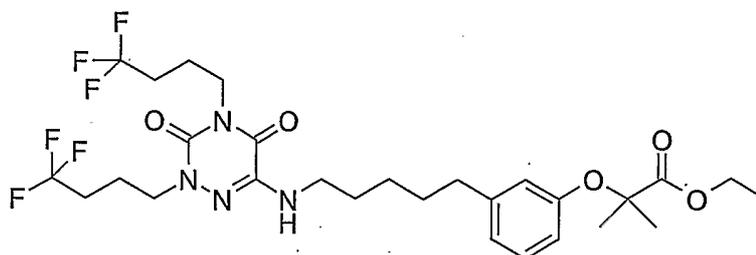


Le composé **91** (huile) est préparé à partir de la triazine **8b** et de l'intermédiaire **13k** selon la méthode de synthèse 4.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,60.

15

Exemple 92 : 2-(3-{5-[3,5-Dioxo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-pentyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (92)

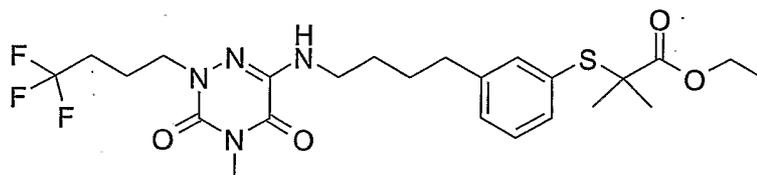


Le composé **92** (huile) est préparé à partir de la triazine **1d** et de l'intermédiaire **13n** selon la méthode de synthèse 4.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,45.

5

Exemple 93 : 2-Méthyl-2-(3-{4-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl}-phénylsulfanyl)-propionate d'éthyle (**93**)

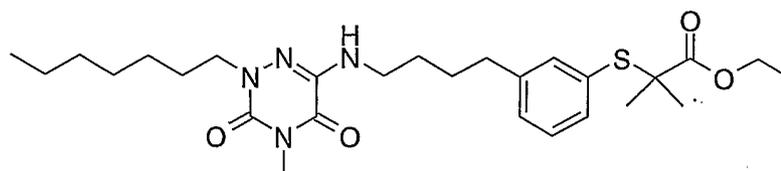


10

Le composé **93** (huile) est préparé à partir de la triazine **4a** et de l'intermédiaire **13f** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,45.

15 **Exemple 94** : 2-{3-[4-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**94**)

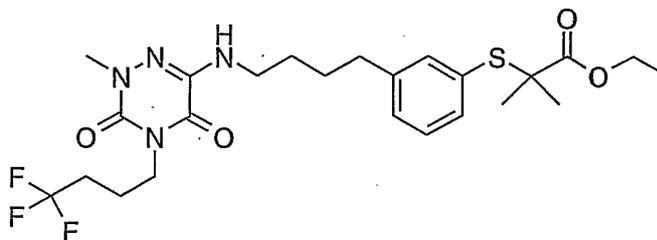


20

Le composé **94** (huile) est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire **13f** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,26.

Exemple 95 : 2-Méthyl-2-(3-{4-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl}-phénylsulfanyl)-propionate d'éthyle (95)

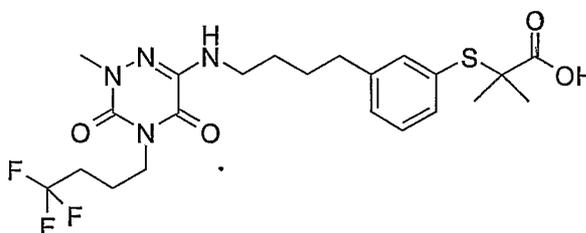


5

Le composé **95** (huile) est préparé à partir de la triazine **6a** et de l'intermédiaire **13f** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,34.

10 **Exemple 96** : Acide 2-méthyl-2-(3-{4-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl}-phénylsulfanyl)-propionique (96)



Après hydrolyse du composé **95** ($\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, rendement=49%), le composé **96** est isolé sous forme de solide.

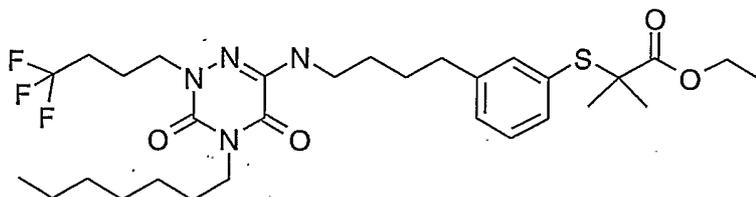
15

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -AcOEt :80-20, Rf=0,24. F=106°C

Exemple 97 : 2-(3-{4-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl}-phénylsulfanyl)-2-méthyl-propionate d'éthyle (97)

20

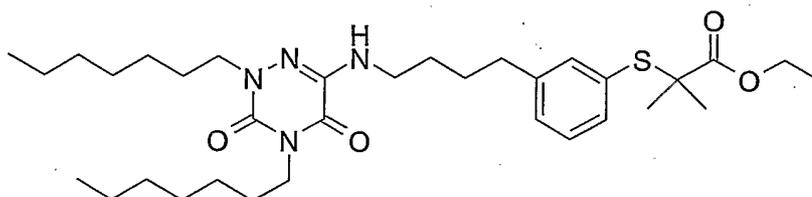
83



Le composé **97** (huile) est préparé à partir de la triazine **7b** et de l'intermédiaire **13f** selon la méthode de synthèse **1**.

5 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,74.

Exemple 98 : 2-{3-[4-(2,4-Diheptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4] triazin-6-ylamino)-butyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**98**)



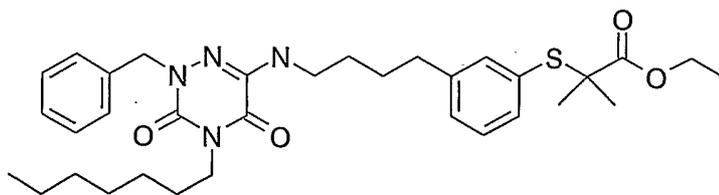
10

Le composé **98** (huile) est préparé à partir de la triazine **1e** et de l'intermédiaire **13f** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,53.

15

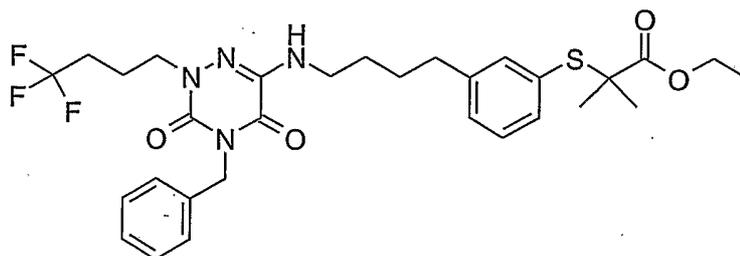
Exemple 99 : 2-{3-[4-(2-Benzyl-4-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**99**)



20 Le composé **99** (huile) est préparé à partir de la triazine **7c** et de l'intermédiaire **13f** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,43.

Exemple 100 : 2-(3-{4-[4-Benzyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl}-phénylsulfanyl)-2-méthyl-propionate d'éthyle (100)

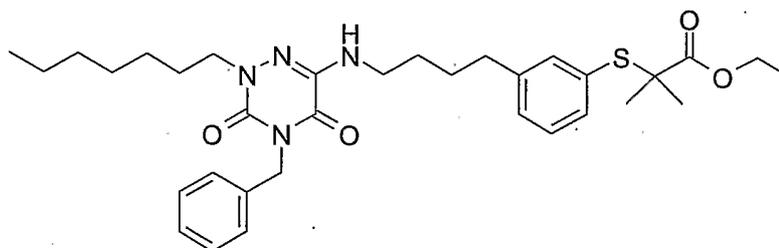


Le composé **100** (huile) est préparé à partir de la triazine **8a** et de l'intermédiaire **13f** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,27.

10

Exemple 101 : 2-{3-[4-(4-Benzyl-2-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle (101)



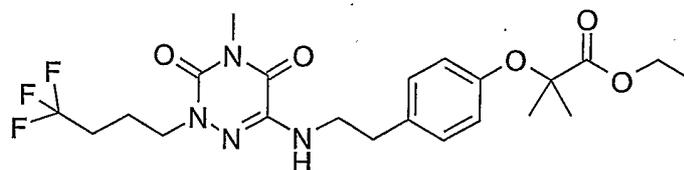
15 Le composé **101** (huile) est préparé à partir de la triazine **8b** et de l'intermédiaire **13f** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,39.

Exemple 102 : 2-Méthyl-2-(4-{2-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle (102)

20

85

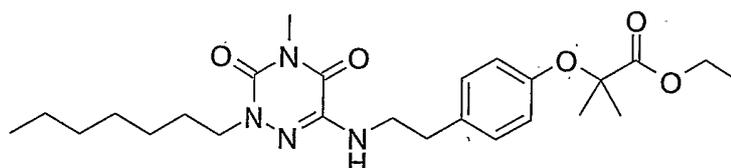


Le composé **102** (huile) est préparé à partir de la triazine **4a** et de l'intermédiaire **13a** selon la méthode de synthèse 1.

- 5 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,22.

Exemple 103 : 2-{4-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (103)

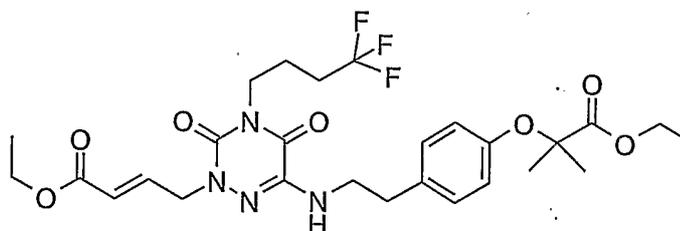
10



Le composé **103** (huile) est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire **13a** selon la méthode de synthèse 1.

- 15 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt :90-10, Rf=0,54.

Exemple 104 : 4-[6-{2-[4-(1-Ethoxycarbonyl-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-éthylamino}-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-but-2-énoate d'éthyle (104)



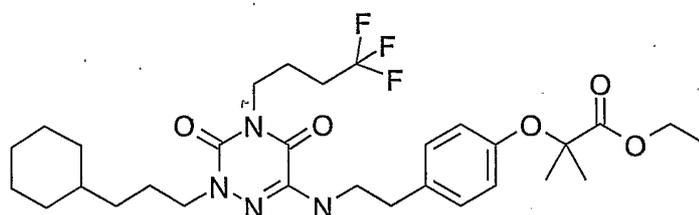
20

Le composé **104** (huile) est préparé à partir de la triazine **3b** et de l'intermédiaire **13a** selon la méthode de synthèse **6** en réalisant l'étape d'alkylation avec le 4-bromo-but-2-énoate d'éthyle.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,34.

5

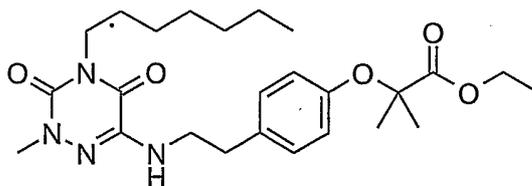
Exemple 105 : 2-(4-{2-[2-(3-Cyclohexyl-propyl)-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl]-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (**105**)



10 Le composé **105** (huile) est préparé à partir de la triazine **6c** et de l'intermédiaire **13a** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,44.

15 **Exemple 106** : 2-(4-[2-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (**106**)



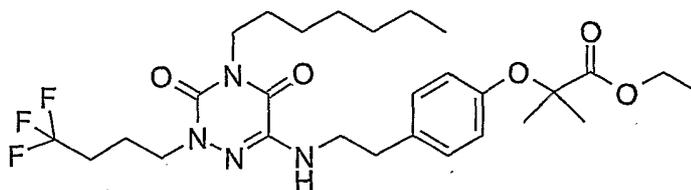
Le composé **106** (solide) est préparé à partir de la triazine **7a** et de l'intermédiaire **13a** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,60.

20 F=54°C.

Exemple 107 : 2-(4-{2-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl]-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (**107**)

87

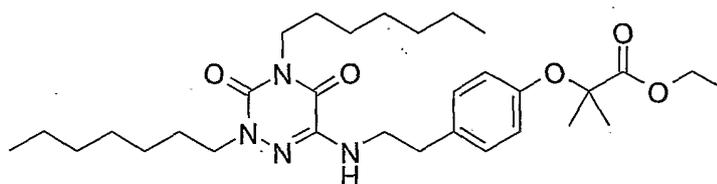


Le composé **107** (solide) est préparé à partir de la triazine **7b** et de l'intermédiaire **13a** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,47.

5 F=63°C.

Exemple 108 : 2-{4-[2-(2,4-Diheptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**108**)

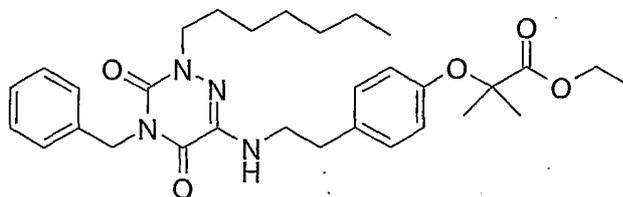


10

Le composé **108** (huile) est préparé à partir de la triazine **1e** et de l'intermédiaire **13a** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,57.

15 **Exemple 109** : 2-{4-[2-(4-Benzyl-2-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (**109**)

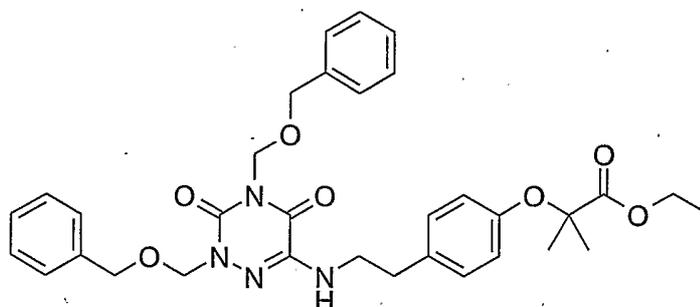


Le composé **109** (solide) est préparé à partir de la triazine **8b** et de l'intermédiaire **13a** selon la méthode de synthèse **1**.

20 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,60.

F=65°C.

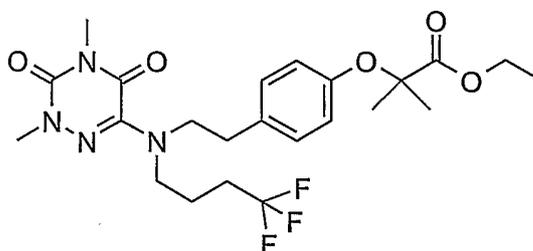
Exemple 110 : 2-{4-[2-(2,4-Bis-benzyloxyméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle (110)



- 5 Le composé **110** (huile) est préparé à partir de la triazine **1g** et de l'intermédiaire **13a** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,34.

- Exemple 111** : 2-(4-{2-[(2,4-Diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-(4,4,4-trifluoro-butyl)-amino]-éthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (111)

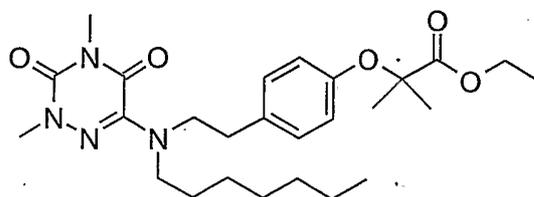


- 15 Le composé **111** est préparé selon la méthode de synthèse **5** : 3,2g (14,7mmol) de triazine **1b** et 5,4ml (36,8mmol) de 2-(4-méthoxy-phényl)-éthylamine sont placés dans 30ml de nBuOH en présence de 5,1ml (36,8mmol) de triéthylamine à 130°C pendant 10,5h. Après concentration à sec, le résidu obtenu est repris par H₂O et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice (heptane-AcOEt :50-50) et on isole 2,3g de solide (rendement=54%).
- 20 0,48g (12mmol) de NaH (60% dans la paraffine) sont placés en suspension dans 15ml de DMF à 0°C sous azote. 2,3g (7,9mmol) de solide précédemment isolé dilué dans 5ml de DMF sont coulés goutte à goutte. Le mélange est agité

0,5h à température ambiante puis 4,7g (19,8mmol) de 1,1,1-trifluoro-4-iodobutane sont ajoutés et l'agitation est poursuivie pendant 6,5h. Après concentration à sec, le résidu obtenu est repris par H₂O et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice (CH₂Cl₂-AcOEt :95-5) et 0,82g d'huile sont isolés (rendement :26%). 0,4g de cette dernière sont ensuite placés dans 15ml de CH₂Cl₂ à -60°C sous azote, une solution de BBr₃ (1M dans CH₂Cl₂) (0,24ml dilué dans 2ml de CH₂Cl₂) est coulée goutte à goutte et le milieu réactionnel est agité 2h à température ambiante. Il est ensuite placé à 0°C et neutralisé par une solution d'HCl 1N. La phase organique est décantée puis lavée avec 100ml d'eau. Après séchage sur MgSO₄, elle est concentrée à sec et on isole 0,38g de phénol correspondant (rendement quantitatif). Il est ensuite placé dans 0,5ml de bromoisobutyrate d'éthyle en présence de 0,14g (1mmol) de K₂CO₃ à 150°C pendant 5h. Après filtration et concentration à sec, le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice (CH₂Cl₂-AcOEt :95-5) et 0,25g de composé **111** sous forme d'huile est isolé (rendement=51%).

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt :90-10, Rf=0,65.

Exemple 112 : 2-(4-{2-[(2,4-Diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4] triazin-6-yl)-heptyl-amino]-éthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (**112**)

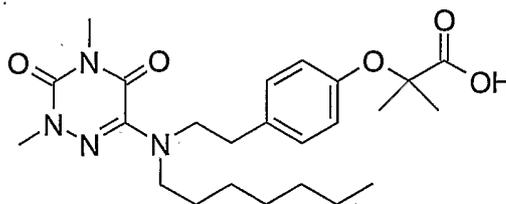


Le composé **112** (huile) est préparé à partir de la triazine **1b** et de l'intermédiaire **14a** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt :70-30, Rf=0,70.

Exemple 113 : Acide 2-(4-{2-[(2,4-diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-heptyl-amino]-éthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionique (113)

5

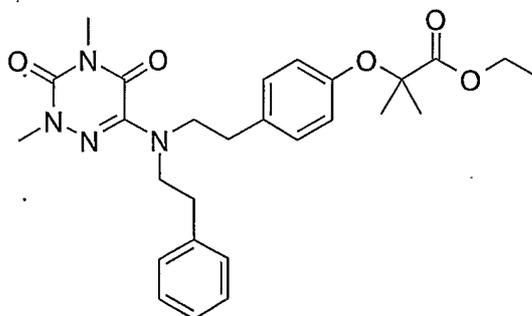


Le composé **113** est préparé à partir de la triazine **1b** et de la 2-(4-méthoxyphényl)-éthylamine selon la méthode de synthèse **5** en alkylant l'azote avec le
10 1-bromoheptane et en utilisant le bromoisobutyrate de tert-butyle. Après hydrolyse avec l'acide trifluoroacétique dans CH_2Cl_2 , le composé **113** est isolé sous forme d'huile.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:90-10, $R_f=0,43$.

15

Exemple 114 : 2-(4-{2-[(2,4-Diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-phénéthyl-amino]-éthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (114)

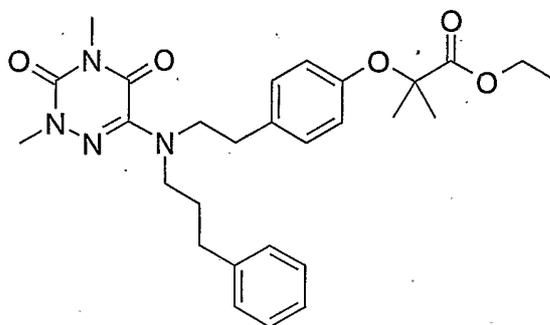


20

Le composé **114** (huile) est préparé à partir de la triazine **1b** et de l'intermédiaire **14b** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt :90-10, R_f=0,74.

- 5 **Exemple 115** : 2-(4-{2-[(2,4-Diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-(3-phényl-propyl)-amino]-éthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (**115**)

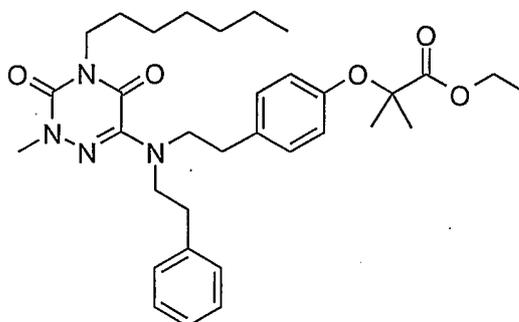


10

Le composé **115** (huile) est préparé à partir de la triazine **1b** et de l'intermédiaire **14c** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt :90-10, R_f=0,63.

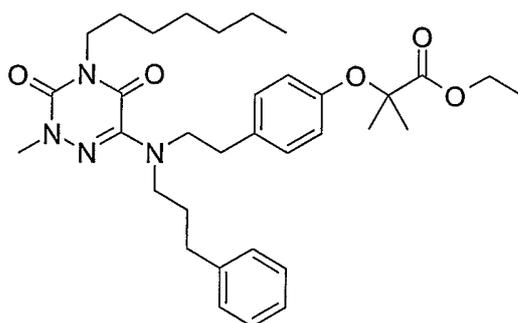
- 15 **Exemple 116** : 2-(4-{2-[(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-phénéthyl-amino]-éthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (**116**)



20 Le composé **116** (huile) est préparé à partir de la triazine **7a** et de l'intermédiaire **14b** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂, Rf=0,52.

Exemple 117 : 2-(4-{2-[(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-(3-phényl-propyl)-amino]-éthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle (117)

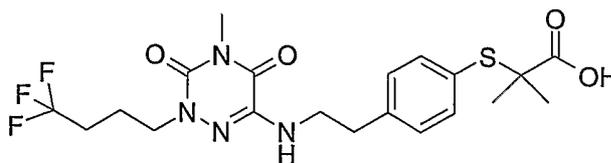


Le composé **117** (huile) est préparé à partir de la triazine **7a** et de l'intermédiaire **14c** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂, Rf=0,46.

10

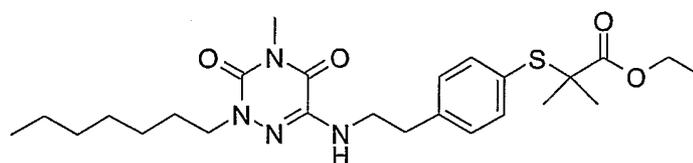
Exemple 118 : Acide 2-méthyl-2-(4-{2-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl}-phénylsulfanyl)-propionique (118)



15 Le composé **118** est préparé à partir de la triazine **4a** et de l'intermédiaire **13i** selon la méthode de synthèse 1. Après hydrolyse avec l'acide trifluoroacétique dans CH₂Cl₂, le composé **118** est isolé sous forme de solide.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, AcOEt, Rf=0,42. F=128°C.

20 **Exemple 119** : 2-{4-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle (119)

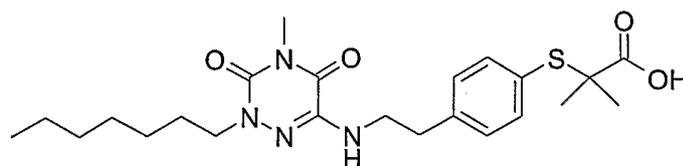


Le composé **119** (huile) est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire **13g** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,60.

5

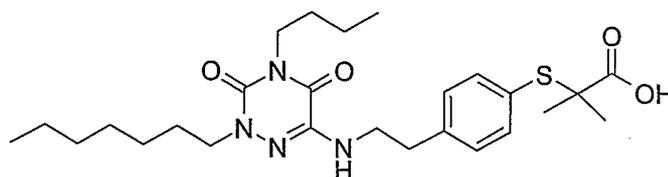
Exemple 120 : Acide 2-{4-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionique (**120**)



10 Le composé **120** est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire **13i** selon la méthode de synthèse 1. Après hydrolyse avec l'acide trifluoroacétique dans CH₂Cl₂, le composé **120** est isolé sous forme de solide.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH :90-10, Rf=0,34. F=70°C.

15 **Exemple 121** : Acide 2-{4-[2-(4-butyl-2-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionique (**121**)

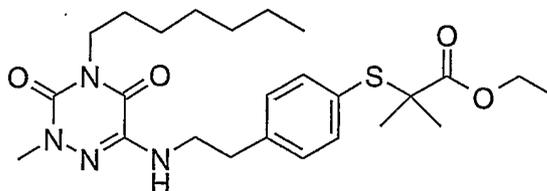


Le composé **121** est préparé à partir de la triazine **5c** et de l'intermédiaire **13i** selon la méthode de synthèse 1. Après hydrolyse avec l'acide trifluoroacétique dans CH₂Cl₂, le composé **121** est isolé sous forme d'huile.

20

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH :98-2, Rf=0,46.

Exemple 122 : 2-{4-[2-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénylesulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle (122)

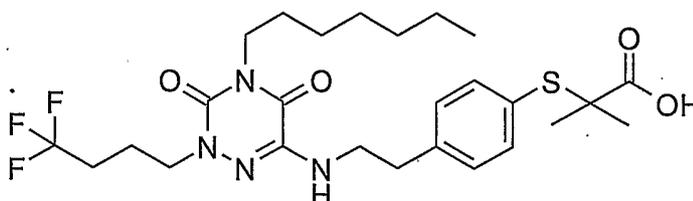


5 Le composé **122** (solide) est préparé à partir de la triazine **7a** et de l'intermédiaire **13g** selon la méthode de synthèse 1.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,67. F=49°C.

10

Exemple 123 : Acide 2-(4-{2-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl]-phénylesulfanyl)-2-méthyl-propionique (123)



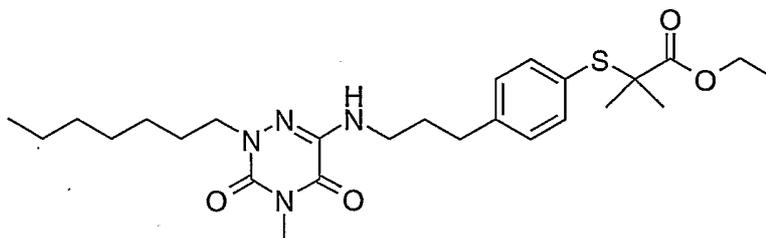
15

Le composé **123** est préparé à partir de la triazine **7b** et de l'intermédiaire **13i** selon la méthode de synthèse 1. Après hydrolyse avec l'acide trifluoroacétique dans CH₂Cl₂, le composé **123** est isolé sous forme de solide.

20 CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,19. F=86°C.

Exemple 124 : 2-{4-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-propyl]-phénylesulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle (124)

25



Le composé **125** (huile) est préparé à partir de la triazine **4b** et de l'intermédiaire **13h** selon la méthode de synthèse **1**.

CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :80-20, Rf=0,20.

EVALUATION PHARMACOLOGIQUE

In vitro

Activation de la transcription (transactivation) du gène rapporteur
5 contrôlé par des éléments de réponse spécifiques après liaison du ligand au
récepteur (reporter gene assay).

Ces expériences sont réalisées selon J.M. Lehmann *et al.* (J. Biol.
Chem 1995; 270 :12953-12956) avec quelques modifications. Des cellules Cos-
7 (ATCC, CRL-1651) sub-confluentes sont transfectées avec (i) les récepteurs
10 chimériques contenant le domaine de liaison au ligand de PPAR α ou PPAR γ ou
PPAR δ humain fusionné au domaine de liaison à l'ADN de la galactosidase de
levure (Gal-4) d'une part, (ii) le plasmide rapporteur contenant cinq copies de
l'élément de réponse de Gal-4 en amont du promoteur de la thymidine kinase
15 adjacent au gène de la luciférase (p5xUAS-tk-Luc) d'autre part. Après 24
heures, ces cellules sont traitées pendant les 24 heures suivantes par les
composés ou leur véhicule et l'activité luciférase est évaluée après extraction
cellulaire selon les recommandations du fournisseur (Promega).

Les résultats ont été reportés dans le tableau 17 ci-après, dans
lequel la mention "hit" désigne un composé dont le niveau de transactivation est
20 significatif sans pour autant permettre de définir une EC₅₀, la mention "nd"
signifie que la mesure n'a pas été réalisée.

Tableau 17 : transactivation de gène rapporteur avec les différents sous-types de PPAR d'origine humaine

Exemples	hPPAR - GAL4 alpha EC ₅₀ (μM)	hPPAR - GAL4 gamma EC ₅₀ (μM)	hPPAR - GAL4 delta EC ₅₀ (μM)
Acide fenofibrique	16,9	65,2	>100
Rosiglitazone	0	1,12	0
Pioglitazone	>10	4,77	0
1	3-10	0	0
2	>10	~10	0
3	~3	0	0
4	>10	0	0
5	~3	~10	0
6	~0,3	0	0
7	0,3-1	1-3	0
8	~0,3	3-10	0
9	3-10	~10	0
10	0,3-1	~1	0
11	0,3-1	1-3	0
12	~0,03	1-3	hit
13	0,01-0,03	0,1-0,3	~3
14	0,01-0,03	~1	~10
15	0,001-0,003	0,1-0,3	hit
16	~0,1	3-10	0
17	0,3-1	~0,3	0
18	0,03-0,1	~1	0
19	~3	3-10	0
20	hit	hit	0
21	3-10	0	0
22	10	hit	0
23	1	hit	0
24	>10	0	0
25	hit	>10	hit
26	>10	0	0
27	~3	3-10	3-10
28	~10	hit	0
29	3-10	3-10	3-10
30	0,03-0,1	>10	hit
31	~0,1	~1	3-10
32	1-3	hit	0
33	~3	~3	0
34	>10	>10	0
35	0,03-0,1	3-10	~10

Exemples	hPPAR - GAL4 alpha EC ₅₀ (μM)	hPPAR - GAL4 gamma EC ₅₀ (μM)	hPPAR - GAL4 delta EC ₅₀ (μM)
36	0,3-1	3-10	hit
37	>10	~10	0
38	>10	>10	0
39	0,1-0,3	3-10	~3
40	3-10	~10	>10
41	~0,1	~10	1-3
42	~1	>10	1-3
43	~3	hit	0
44	>10	3-10	0
45	1-3	~3	hit
46	0,3-1	0	0
47	~0,3	~0,3	hit
48	0,3-1	0,3-1	~3
49	>10	>10	0
50	>10	~10	0
51	3-10	>10	0
52	hit	0	0
53	1-3	0	0
54	>10	0	0
55	>10	0	0
56	hit	hit	0
57	~3	1-3	hit
58	>10	0	0
59	1-3	nd	0
60	>10	hit	0
61	~3	nd	0
62	>10	0	0
63	0	hit	0
64	>10	3-10	hit
65	0,1-0,3	>10	0
66	0,03-0,1	>10	~10
67	~1	nd	0
68	0,1-0,3	3-10	0
69	1-3	~10	0
70	~1	~10	0
71	~1	hit	0
72	3-10	3-10	0
73	0,1-0,3	nd	0
74	~1	3-10	0
75	3-10	3-10	0
76	0,01-0,03	1-3	3-10
77	~0,3	3-10	0
78	>10	0	0
79	~0,03	3-10	0
80	0,01-0,03	0,3-1	>10

Exemples	hPPAR - GAL4 alpha EC ₅₀ (μM)	hPPAR - GAL4 gamma EC ₅₀ (μM)	hPPAR - GAL4 delta EC ₅₀ (μM)
81	0,3-1	>10	0
82	~0,01	0,1-0,3	hit
83	>10	0	0
84	0,003-0,01	~0,3	1-3
85	~0,03	1-3	hit
86	>10	~1	hit
87	~0,3	0,1-0,3	hit
88	~0,3	~10	0
89	>10	1-3	3-10
90	~0,1	~10	0
91	0,3-1	3-10	0
92	0,003-0,01	3-10	0
93	>10	hit	0
94	3-10	3-10	0
95	1-3	>10	0
96	0,03-0,1	~10	>10
97	1-3	hit	0
98	>10	0	0
99	>10	3-10	0
100	1-3	>10	0
101	1-3	0	0
102	>10	hit	0
104	1-3	>10	0
105	1-3	~10	0
106	~1	nd	>10
107	~1	hit	0
108	>10	hit	0
109	~1	nd	3-10
110	1-3	hit	>10
111	0	hit	0
112	1-3	~10	1-3
113	0,3-1	3-10	0,3-1
114	~10	nd	0
115	~3	nd	>10
116	~10	nd	0
117	~10	nd	0
118	1-3	~10	0
119	0,3	0,3	hit
120	0,3-1	1-3	hit
121	0,03-0,1	1-3	hit
122	~0,3	nd	>10
123	0,1-0,3	~10	0
124	0,3-1	>10	0

In vivo

Normalisation des paramètres métaboliques (cholestérol, triglycérides plasmatiques) chez le rat mâle insulino-résistant (Ico : ZUCKER - fa/fa) à jeun (depuis 16-18 heures) après traitement par voie orale, une fois par jour pendant quatre jours, avec les composés à évaluer ou leur véhicule d'administration.

Ces paramètres métaboliques sont mesurés par spectrophotométrie en début et en fin de traitement sur chaque animal.

Tableau 18 : Normalisation des paramètres métaboliques

Exemples	Plasma triglycérides	Plasma cholestérol
11	inactif à 2,5 mg/kg -37% à 10 mg/kg	-25% à 2,5 mg/kg -25% à 10 mg/kg
13	inactif à 2,5 mg/kg -28% à 10 mg/kg	-8% à 2,5 mg/kg -12% à 10 mg/kg
15	-22% à 2,5 mg/kg -63% à 10 mg/kg	-4% à 2,5 mg/kg -8% à 10 mg/kg
16	inactif à 2,5 mg/kg -15% à 10 mg/kg	-14% à 2,5 mg/kg -25% à 10 mg/kg
17	-37% à 10 mg/kg	actif à 10 mg/kg
41	inactif à 10 mg/kg	-28% à 10 mg/kg
45	inactif à 10 mg/kg	-16% à 10 mg/kg
46	-32% à 10 mg/kg	-13% à 10 mg/kg
47	-45% à 10 mg/kg	-25% à 10 mg/kg
53	inactif à 10 mg/kg	-7% à 2,5 mg/kg -28% à 10 mg/kg
59	-13% à 2,5 mg/kg	-37% à 2,5 mg/kg
65	inactif à 2,5 mg/kg -13% à 10 mg/kg	-13% à 2,5 mg/kg -23% à 10 mg/kg
66	inactif à 10 mg/kg	-9% à 10 mg/kg
67	-23% à 10 mg/kg	-14% à 10 mg/kg
68	actif à 10 mg/kg	-21% à 10 mg/kg
72	inactif à 10 mg/kg	-21% à 10 mg/kg
73	inactif à 10 mg/kg	-14% à 10 mg/kg
74	inactif à 2,5 mg/kg -26% à 10 mg/kg	-18% à 2,5 mg/kg -29% à 10 mg/kg
75	actif à 10 mg/kg	-19% à 2,5 mg/kg -13% à 10 mg/kg
76	-7% à 10 mg/kg	-16% à 2,5 mg/kg -22% à 10 mg/kg
77	actif à 10 mg/kg	-29% à 2,5 mg/kg -35% à 10 mg/kg
79	-55% à 2,5 mg/kg	-32% à 2,5 mg/kg
80	inactif à 10 mg/kg	-16% à 10 mg/kg

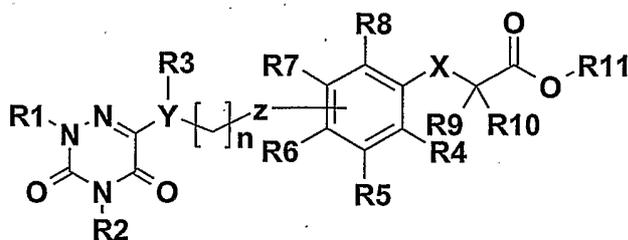
Exemples	Plasma triglycérides	Plasma cholestérol
81	-17% à 10 mg/kg	-12% à 10 mg/kg
82	actif à 10 mg/kg	-13% à 10 mg/kg
84	inactif à 2,5 mg/kg -7% à 10 mg/kg	inactif à 2,5 mg/kg -13% à 10 mg/kg
85	actif à 10 mg/kg	-21% à 10 mg/kg
92	inactif à 10 mg/kg	-18% à 10 mg/kg
95	inactif à 10 mg/kg	-18% à 2,5 mg/kg -40% à 10 mg/kg
96	-26% à 2,5 mg/kg -60% à 10 mg/kg	-28% à 2,5 mg/kg -21% à 10 mg/kg
112	-31% à 10 mg/kg	-43% à 10 mg/kg
113	inactif à 2,5 mg/kg -26% à 10 mg/kg	-30% à 2,5 mg/kg -40% à 10 mg/kg
119	actif à 2,5 mg/kg -29% à 10 mg/kg	-21% à 2,5 mg/kg -32% à 10 mg/kg
120	-27% à 2,5 mg/kg -73% à 10 mg/kg	-32% à 2,5 mg/kg -33% à 10 mg/kg
121	-24% at 2.5 mg/kg	-7% at 2.5 mg/kg
122	-35% à 10 mg/kg	-22% à 10 mg/kg
123	-6% à 2,5 mg/kg -20% à 10 mg/kg	-8% à 2,5 mg/kg -14% à 10 mg/kg

Ainsi, la présente invention concerne, à titre de médicaments nouveaux utilisables dans le traitement des maladies nécessitant des agonistes des récepteurs PPAR alpha et/ou PPAR gamma, les composés de formule I précédemment définis. Ces composés sont utiles dans la prévention et le traitement des maladies telles que les dyslipidémies diabétiques, l'hypertriglycémie, l'hypercholestérolémie, l'hyper-insulinémie, l'hyperglycémie, le syndrome métabolique, l'obésité, l'athérosclérose, ou encore en dermatologie, dans des pathologies à composante inflammatoire ou résultant d'une différenciation cellulaire anormale, ainsi que dans le traitement des maladies telles que le psoriasis, l'acné, les dermatites atopiques, le vieillissement cutané, le photovieillissement.

Enfin, l'invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif au moins un composé de formule I précédemment définis, de préférence en association avec tout excipient approprié.

REVENDEICATIONS

1) Dérivés de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine de formule générale I



5

I

dans laquelle

- R_1 et R_2 peuvent être identiques ou différents et représentent un radical alkyle ou alkényle linéaire ou branché en C_1-C_7 , un radical alkyle en C_1-C_6 substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle, cycloalkyle en C_5-C_6 , nitrile, alkoxy-carbonylvinyle en C_1-C_4 , hydroxycarbonylvinyle, alkoxy-carbonyl en C_1-C_4 , carboxylate, benzyloxy ou phényle (pour lesquels le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C_1-C_4 , alkoxy en C_1-C_4 , nitro, halogène, trifluorométhyle).

10

15

- YR_3 représente l'oxygène ou NR_3 pour lequel R_3 représente l'hydrogène, un radical alcoyle ou alkényle linéaire ou branché en C_1-C_7 , un radical alkyle en C_1-C_6 substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle ou phényle (pour lesquels le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C_1-C_4 , alkoxy en C_1-C_4 , nitro, halogène, trifluorométhyle)

20

- Z représente un atome d'oxygène ou un atome de carbone pouvant être lié aux positions ortho, méta ou para du groupement phényle de la formule I

25

- n peut-être égal à 0 à 5 lorsque $Z=C$ ou 2 à 4 lorsque $Z=O$,

- **X** représente l'oxygène ou le soufre
 - **R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈** représentent l'hydrogène ou le fluor,
 - **R₉, R₁₀ et R₁₁** représentent l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₅
5 linéaire ou branché
ainsi que les sels d'addition avec les bases pharmaceutiquement acceptables,
et les différents énantiomères des composés possédant des carbones
asymétriques, ainsi que leurs mélanges en toutes proportions incluant
notamment les mélanges racémiques.
- 10 **2)** Dérivés de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine de formule
générale **I** selon la revendication 1 dans laquelle :
- **R₁ et R₂** représentent indépendamment l'un de l'autre, un radical alkyle ou
alkényle linéaire ou branché en C₁-C₇, un radical alkyle en C₁-C₆
substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle,
15 cycloalkyle en C₆, nitrile, phényle (pour lesquels le noyau phényle
est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels
que alcoyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄, nitro, halogène,
trifluorométhyle),
 - **YR₃** représente l'oxygène ou **NR₃** pour lequel **R₃** représente
20 l'hydrogène, un radical alcoyle ou alkényle linéaire ou branché en
C₁-C₇, un radical alkyle en C₁-C₆ substitué par des groupements
tels que, trifluorométhyle ou phényle,
 - **Z** représente un atome d'oxygène ou un atome de carbone pouvant
être lié aux positions ortho, méta ou para du groupement phényle
25 de la formule **I**
 - **n** peut-être égal à 0 à 5 lorsque **Z=C** ou 2 à 4 lorsque **Z=O**,
 - **X** représente l'oxygène ou le soufre
 - **R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈** représentent l'hydrogène ou le fluor,
 - **R₉, R₁₀ et R₁₁** représentent l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₅
30 linéaire ou branché

3) Dérivés de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine de formule générale I selon l'une des revendications 1 et 2 dans laquelle :

- R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre, un radical alkyle ou alkényle linéaire ou branché en C_1-C_7 , un radical alkyle en C_1-C_6 substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle ou nitrile,
- YR_3 représente l'oxygène ou NR_3 pour lequel R_3 représente l'hydrogène ou un radical alcoyle linéaire ou branché en C_1-C_7 ,
- Z représente un atome de carbone pouvant être lié aux positions ortho, méta ou para du groupement phényle de la formule I
- n peut-être égal à 0 à 5,
- X représente l'oxygène ou le soufre
- R_4, R_5, R_6, R_7 et R_8 représentent l'hydrogène ou le fluor,
- R_9, R_{10} et R_{11} représentent l'hydrogène ou un groupement alkyle en C_1-C_5 linéaire ou branché, en particulier R_9 et R_{10} représentent le groupement méthyle et R_{11} l'hydrogène ou le groupement éthyle,

4) Dérivés de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine de formule générale I selon l'une des revendications 1 à 3 dans laquelle :

- R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre, un radical alkyle ou alkényle linéaire ou ramifié en C_1-C_7 éventuellement substitué en bout de chaîne par un groupement trifluorométhyle,
- YR_3 représente l'oxygène ou NR_3 pour lequel R_3 représente l'hydrogène ou un radical alcoyle linéaire ou branché en C_1-C_7 ,
- Z représente un atome de carbone pouvant être lié aux positions méta ou para du groupement phényle de la formule I
- n peut-être égal à 1 à 5,
- X représente l'oxygène ou le soufre
- R_4 à R_8 représentent l'hydrogène,
- R_9 et R_{10} représentent un radical méthyl
- R_{11} représente l'hydrogène ou un radical éthyl

5) Composés de formule générale I selon la revendication 1)
caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi :

1. 2-{2-[2-(4-Butyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
2. 2-{3-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
3. 2-Méthyl-2-(3-{2-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-éthyl]-phénoxy)-propionate d'éthyle
4. 2-Méthyl-2-(3-{3-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-propyl]-phénoxy)-propionate d'éthyle
5. 2-{3-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
6. 2-Méthyl-2-(3-{3-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-propyl]-phénoxy)-propionate d'éthyle
7. 2-{3-[3-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
8. 2-(3-{3-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-propyl]-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
9. 2-Méthyl-2-(3-{5-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-pentyl]-phénoxy)-propionate d'éthyle
10. 2-{3-[5-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
11. 2-{3-[5-(4-Butyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
12. Acide 2-{3-[5-(4-butyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionique
13. 2-{3-[5-(2,4-Dibutyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
14. 2-(3-{5-[4-Butyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-pentyl]-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle

15. 2-{3-[5-(4-Butyl-2-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
16. 2-Méthyl-2-(3-{5-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-pentyl]-phénoxy}-propionate d'éthyle
- 5 17. 2-{3-[5-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl propionate d'éthyle
18. 2-(3-{5-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
19. 2-{3-[5-(2-Benzyl-4-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 10 20. 2-[4-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxyméthyl)-phénoxy]-2-méthyl-propionate d'éthyle
21. 2-Méthyl-2-{4-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxyméthyl]-phénoxy}-propionate d'éthyle
- 15 22. 2-[4-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxyméthyl)-phénoxy]-2-méthyl-propionate d'éthyle
23. 2-{4-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxyméthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
24. 2-Méthyl-2-(4-{2-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-éthyl]-phénoxy}-propionate d'éthyle
- 20 25. 2-{4-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
26. 2-{4-[2-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 25 27. 2-{4-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
28. 2-Méthyl-2-(4-{4-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-butyl]-phénoxy}-propionate d'éthyle
29. 2-{4-[4-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 30

30. 2-Méthyl-2-(4-{4-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-butyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle
31. 2-(4-{4-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-butyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 5 32. 2-{3-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-propyl]-phénylesulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle
33. 2-{3-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-propoxy]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
34. 2-{3-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-propoxy]-phénylesulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 10 35. 2-(3-{3-[3,5-Dioxo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-propoxy}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
36. 2-{3-[4-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-butoxy]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 15 37. 2-{3-[4-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-butoxy]-phénylesulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle
38. 2-{4-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy)-éthoxy]-phénylesulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle
39. 2-(4-{3-[3,5-Dioxo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yloxy]-propoxy}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 20 40. 2-{4-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthoxy]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
41. 2-(4-{2-[3,5-Dioxo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthoxy}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 25 42. 2-{4-[2-(2,4-Diheptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthoxy]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
43. 2-(4-{2-[2,4-Bis-(3-cyclohexyl-propyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthoxy}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
44. 2-Méthyl-2-(4-{3-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propoxy}-phénoxy)-propionate d'éthyle
- 30

45. 2-{4-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-propoxy]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
46. 2-Méthyl-2-(4-{3-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propoxy}-phénoxy)-propionate d'éthyle
- 5 47. 2-{4-[3-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-propoxy]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
48. 2-(4-{3-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propoxy}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
49. 2-{4-[3-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-propoxy]-phénylesulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 10 50. 2-{4-[4-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butoxy]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
51. 2-(3-{3-[(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-(4,4,4-trifluoro-butyl)-amino]-propoxy}-phénoxy)-2-méthyl-propionate
- 15 d'éthyle
52. 2-(3-{3-[(2,4-Diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-heptyl-amino]-propoxy}-phénylesulfanyl)-2-méthyl-propionate d'éthyle
53. 2-(4-{3-[(2,4-Diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-heptyl-amino]-propoxy}-phénylesulfanyl)-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 20 54. 2-(3-{4-[(2,4-Diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4] triazin-6-yl)-heptyl-amino]-butoxy}-phénylesulfanyl)-2-méthyl-propionate d'éthyle
55. 2-(2-{2-[3,5-Dioxo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
56. 2-Méthyl-2-(3-{2-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle
- 25 57. 2-{3-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
58. 2-Méthyl-2-(3-{2-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle
- 30 59. 2-{3-[2-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle

60. 2-(3-{2-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-
[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
61. 2-{3-[2-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-
ylamino)-éthyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 5 62. 2-Méthyl-2-(3-{3-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-
tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle
63. 2-(3-{3-[2-(2-Cyano-éthyl)-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-
[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
64. 2-{3-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-
ylamino)-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 10 65. 2-Méthyl-2-(3-{3-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-
tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle
66. 2-(3-{3-[3,5-Dioxo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-
[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 15 67. 2-{3-[3-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-
ylamino)-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
68. 2-(3-{3-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-
[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
69. 2-{3-[3-(2,4-Diheptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-
propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 20 70. 2-{3-[3-(2-Benzyl-4-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-
ylamino)-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
71. 2-(3-{3-[4-Benzyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-
[1,2,4]triazin-6-ylamino]-propyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 25 72. 2-{3-[3-(4-Benzyl-2-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-
ylamino)-propyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
73. 2-{3-[3-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-
ylamino)-propyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle
74. 2-Méthyl-2-(3-{4-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-
tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl}-phénoxy)-propionate d'éthyle
- 30

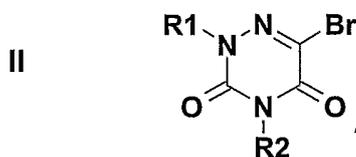
75. 2-{3-[4-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
76. 2-Méthyl-2-(3-{4-[4-(3-méthyl-but-2-ènyl)-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-propionate
5 d'éthyle
77. 2-Méthyl-2-(3-{4-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-propionate d'éthyle
78. 2-Méthyl-2-(3-{4-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-propionate de tert-
10 butyle
79. Acide 2-méthyl-2-(3-{4-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-propionique
80. 2-(3-{4-[3,5-Dioxo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 15 81. 2-(3-{4-[2-(2-Cyano-éthyl)-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
82. 2-(3-{4-[2-Heptyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 20 83. 2-(3-{4-[2-Heptyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate de tert-butyle
84. Acide 2-(3-{4-[2-Heptyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionique
85. 2-(3-{4-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-
25 [1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
86. 2-(3-{4-[2-(2-Cyano-éthyl)-4-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
87. 4-(6-{4-[3-(1-Ethoxycarbonyl-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-butylamino}-4-heptyl-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl)-but-2-enonate d'éthyle
- 30 88. 2-{3-[4-(2,4-Diheptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle

89. 2-{3-[4-(2-Benzyl-4-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
90. 2-(3-{4-[4-Benzyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 5 91. 2-{3-[4-(4-Benzyl-2-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
92. 2-(3-{5-[3,5-Dioxo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-pentyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
93. 2-Méthyl-2-(3-{4-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénylesulfanyl)-propionate
10 d'éthyle
94. 2-{3-[4-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butyl]-phénylesulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle
95. 2-Méthyl-2-(3-{4-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénylesulfanyl)-propionate
15 d'éthyle
96. Acide 2-méthyl-2-(3-{4-[2-méthyl-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénylesulfanyl)-propionique
97. 2-(3-{4-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénylesulfanyl)-2-méthyl-propionate
20 d'éthyle
98. 2-{3-[4-(2,4-Diheptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butyl]-phénylesulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle
99. 2-{3-[4-(2-Benzyl-4-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butyl]-phénylesulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle
25
100. 2-(3-{4-[4-Benzyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-butyl]-phénylesulfanyl)-2-méthyl-propionate d'éthyle
101. 2-{3-[4-(4-Benzyl-2-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-butyl]-phénylesulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle
30

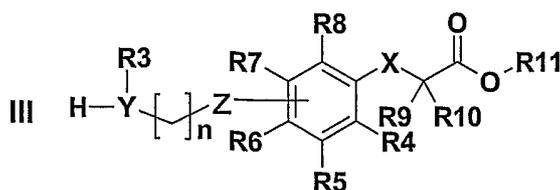
102. 2-Méthyl-2-(4-{2-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl]-phénoxy)-propionate d'éthyle
103. 2-{4-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 5 104. 4-[6-{2-[4-(1-Ethoxycarbonyl-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-éthylamino}-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-but-2-énoate d'éthyle
105. 2-(4-{2-[2-(3-Cyclohexyl-propyl)-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl]-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 10 106. 2-{4-[2-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
107. 2-(4-{2-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl]-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 15 108. 2-{4-[2-(2,4-Diheptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
109. 2-{4-[2-(4-Benzyl-2-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
110. 2-{4-[2-(2,4-Bis-benzyloxyméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 20 111. 2-(4-{2-[(2,4-Diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-(4,4,4-trifluoro-butyl)-amino]-éthyl]-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
112. 2-(4-{2-[(2,4-Diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-heptyl-amino]-éthyl]-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 25 113. Acide 2-(4-{2-[(2,4-diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-heptyl-amino]-éthyl]-phénoxy)-2-méthyl-propionique
114. 2-(4-{2-[(2,4-Diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-phénéthyl-amino]-éthyl]-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 30 115. 2-(4-{2-[(2,4-Diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-(3-phényl-propyl)-amino]-éthyl]-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle

116. 2-(4-{2-[4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-phénéthyl-amino]-éthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
117. 2-(4-{2-[4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-yl)-(3-phényl-propyl)-amino]-éthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 5 118. Acide 2-méthyl-2-(4-{2-[4-méthyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl}-phénylsulfanyl)-propionique
119. 2-{4-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle
120. Acide 2-{4-[2-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionique
- 10 121. Acide 2-{4-[2-(4-butyl-2-heptyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionique
122. 2-{4-[2-(4-Heptyl-2-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-éthyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle
- 15 123. Acide 2-(4-{2-[4-Heptyl-3,5-dioxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino]-éthyl}-phénylsulfanyl)-2-méthyl-propionique
124. 2-{4-[3-(2-Heptyl-4-méthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-[1,2,4]triazin-6-ylamino)-propyl]-phénylsulfanyl}-2-méthyl-propionate d'éthyle

20 6) Procédé de préparation des composés chimiques selon l'une des revendications 1) à 5) caractérisé en ce que :
l'on condense un dérivé de formule générale II



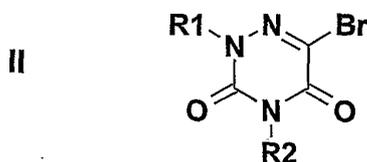
dans lequel R_1 et R_2 représentent les groupements tels que décrits précédemment dans la formule I avec un dérivé de formule générale III



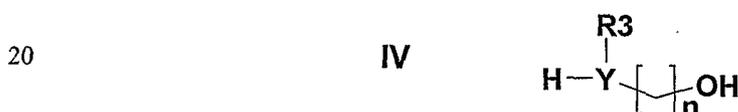
où YR_3 , n , Z , X , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} et R_{11} sont tels que décrits précédemment dans la formule I, notamment en présence d'une base telle que la triéthylamine dans le nbutanol (lorsque $Y=N$) ou de carbonate de potassium dans le diméthylformamide (lorsque $YR_3=O$);

7) Procédé de préparation des composés chimiques selon l'une des revendications 1) à 5) de formule générale I pour lesquels $Z=O$ caractérisé en ce que :

10 a) l'on condense un dérivé de formule générale II

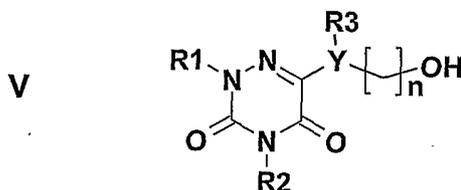


15 dans lequel R_1 et R_2 représentent les groupements tels que décrits précédemment dans la formule I avec un dérivé de formule générale IV



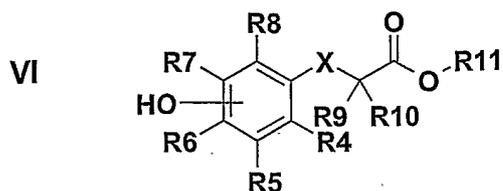
25 dans lequel R_3Y peut être égal à NH ou O et n est tel que décrit précédemment dans la formule I, notamment en l'absence de solvant sans ajouter de base (dans le cas où $R_3Y=NH$) ou en présence d'une base telle que K_2CO_3 (dans le cas où $R_3Y=O$).

30 b) l'on condense le dérivé obtenu V



40 avec un composé de formule générale VI

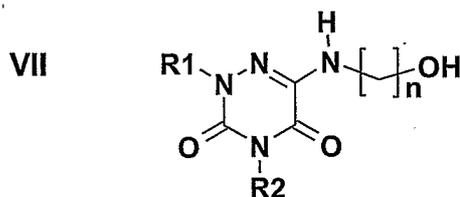
115



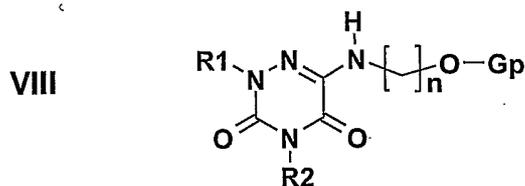
où X , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} et R_{11} sont tels que décrits précédemment dans la formule I, notamment dans des conditions telles que celles de la réaction de Mitsunobu en présence de triphénylphosphine et de diéthylazodicarboxylate dans le THF.

8) Procédé de préparation des composés chimiques selon l'une des revendications 1) à 5) de formule générale I pour lesquels $Z=O$ caractérisé en ce que :

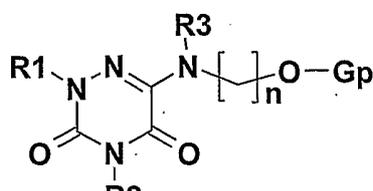
a) l'on protège la fonction alcool d'un dérivé de formule générale VII



dans lequel R_1 , R_2 et n sont tels que décrit précédemment dans la formule I par un groupement protecteur parmi lesquels le tertbutyldiméthylsilane, notamment dans des conditions telles que le THF. en utilisant le chlorotertbutyldiméthylsilane et l'imidazole.



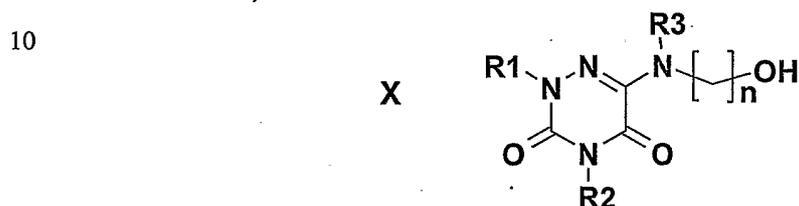
b) l'on alkyle l'azote du composé VIII précédemment obtenu par un dérivé halogéné R_3Hal dans lequel le groupement Hal représente un halogène tel que Cl, Br ou I et R_3 est tel que décrit précédemment dans la formule I, dans des conditions opératoires telles que NaH ou tBuOK dans le DMF.



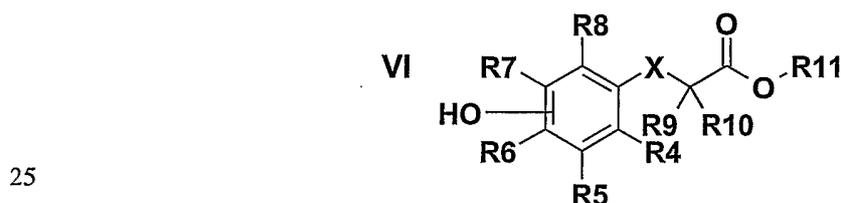
IX

5 c) l'on déprotège le composé IX ainsi obtenu dans des conditions opératoires telles que le fluorure de tétrabutylammonium dans le THF.

d) l'on condense le dérivé obtenu X



avec un composé de formule générale VI



où X, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ et R₁₁ sont tels que décrits précédemment dans la formule I, notamment dans des conditions telles que celles de la réaction de Mitsunobu en présence de triphénylphosphine et de diéthylazodicarboxylate dans le THF.

30

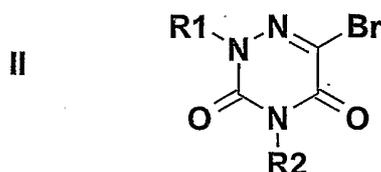
9) Procédé de préparation des composés chimiques selon l'une des revendications 1) à 5) de formule générale I lorsque Y=N et Z=C caractérisé en ce que :

35

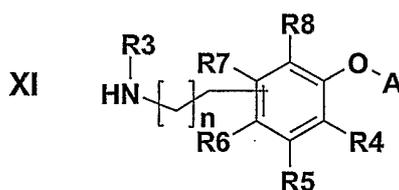
40

a) l'on condense un dérivé de formule générale II

117



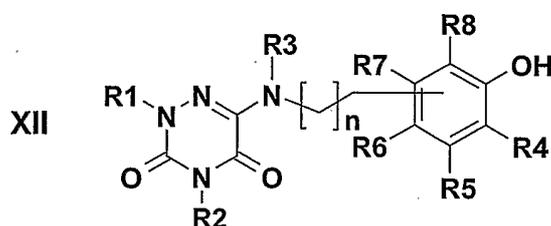
5 dans lequel R_1 et R_2 représentent les groupements tels que décrits précédemment dans la formule I avec un dérivé de formule générale XI



15

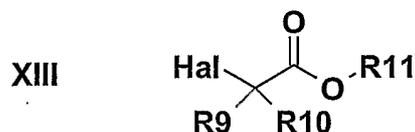
dans lequel n , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , et R_8 sont tels que décrit précédemment dans la formule I et A peut être l'hydrogène ou un groupement méthyle, notamment en présence d'une base telle que la triéthylamine dans le nbutanol.

20 b) après déméthylation (si $A=Me$, dans des conditions telles que BBr_3 dans le dichlorométhane), on alkyle la fonction phénol du dérivé XII



30

par un dérivé halogéné de formule générale XIII (utilisé comme solvant en présence d'une base telle que le carbonate de potassium)

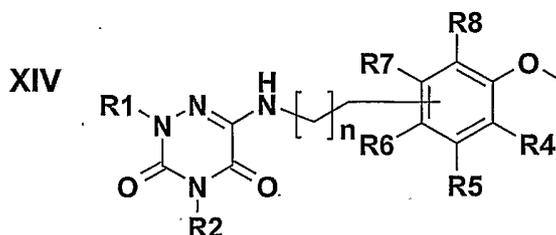


40 pour lequel le groupement Hal représente un halogène tel que Cl, Br ou I, et R_9 , R_{10} et R_{11} sont tels que décrits précédemment dans la formule générale I.

10) Procédé de préparation des composés chimiques selon l'une des revendications 1) à 5) de formule générale I lorsque $Y=N$, $Z=C$ caractérisé en ce que :

a) l'on alkyle un dérivé de formule générale XIV

10

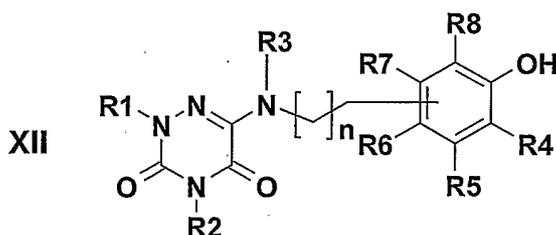


dans lequel R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 et n sont tels que décrits précédemment dans la formule I avec un dérivé de formule $R_3\text{Hal}$ dans lequel le groupement **Hal** représente un halogène tel que Cl, Br ou I et R_3 est tel que décrit précédemment dans la formule I, dans des conditions opératoires telles qu'en présence de NaH ou tBuOK dans le DMF.

15

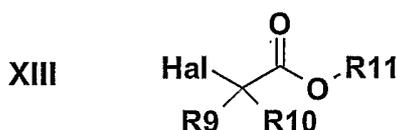
b) après déméthylation dans des conditions telles que BBr_3 dans le dichlorométhane, on alkyle la fonction phénol du dérivé XII ainsi obtenu

20



30

par un dérivé halogéné de formule générale XIII (utilisé comme solvant en présence d'une base telle que le carbonate de potassium)



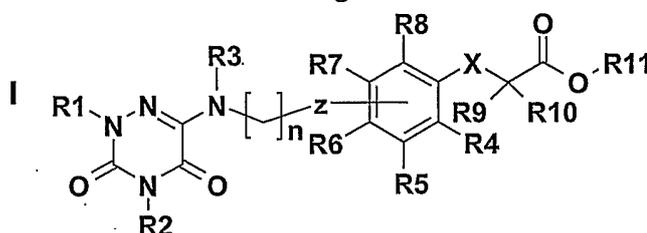
pour lequel le groupement **Hal** représente un halogène tel que Cl, Br ou I, et R_9 , R_{10} et R_{11} sont tels que décrits précédemment dans la formule générale I.

40

11) Procédé de préparation des composés chimiques selon l'une des revendications 1) à 5) caractérisé en ce que :

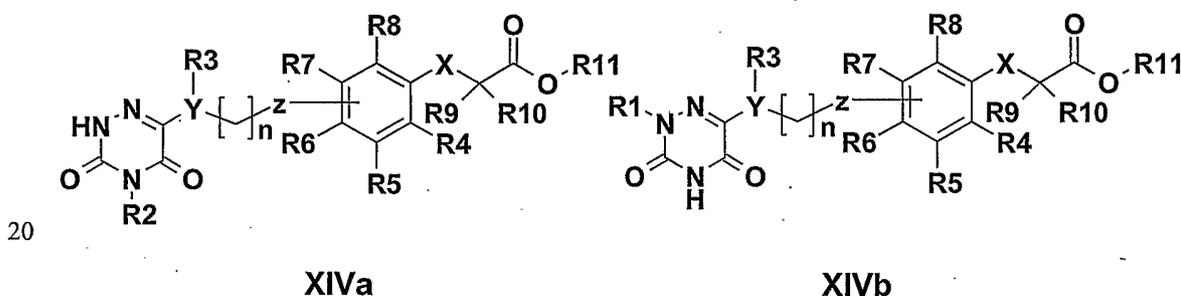
45

a) l'on place un dérivé de formule générale I



dans lequel $R_1=(CH_2)_2CN$ et $R_2, R_3, n, Z, X, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$
 5 et R_{11} sont tels que décrits précédemment dans la formule I ou $R_2=(CH_2)_2CN$ et
 $R_1, R_3, n, Z, X, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ et R_{11} sont tels que décrits
 précédemment dans la formule I dans des conditions opératoires telles qu'en
 présence d'une base NaH dans le DMF.

b) on alkyle ensuite l'azote de la triazine du dérivé **XIVa** ou **XIVb**
 10 ainsi obtenu



par un dérivé halogéné de formule générale R_1Hal dans le cas de
 l'intermédiaire **XIVa** et de formule générale R_2Hal dans le cas de l'intermédiaire
XIVb pour lequel le groupement **Hal** représente un halogène tel que Cl, Br ou I
 25 et R_1 et R_2 sont tels que décrits précédemment dans la formule I, dans des
 conditions opératoires telles qu'en présence de NaH ou tBuOK dans le DMF.

12) A titre de médicaments nouveaux utilisables dans le
 traitement des maladies nécessitant des agonistes des récepteurs PPAR alpha
 30 et/ou PPAR gamma, les composés définis selon l'une des revendications 1) à
 5).

13) A titre de médicaments nouveaux utilisables dans la
 prévention et le traitement des maladies telles que les dyslipidémies
 35 diabétiques, l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie, l'hyperinsulinémie,
 l'hyperglycémie, le syndrome métabolique, l'obésité, l'athérosclérose, les
 composés définis selon l'une des revendications 1) à 5).

5 **14)** A titre de médicaments nouveaux utilisables en dermatologie, dans des pathologies à composante inflammatoire ou résultant d'une différenciation cellulaire anormale, les composés définis selon l'une des revendications **1)** à **5)**.

10 **15)** A titre de médicaments nouveaux utilisables dans le traitement des maladies telles que le psoriasis, l'acné, les dermatites atopiques, le vieillissement cutané, le photovieillissement, les composés définis selon l'une des revendications **1)** à **5)**.

16) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient à titre de principe actif un composé défini selon l'une des revendications **1)** à **5)** en association avec tout excipient approprié.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/000469

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07D253/06	A61K31/66	A61P3/06	A61P3/04	A61P3/10
	A61P17/00				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
C07D A61K A61P					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.	
A	WO 95/01965 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT; PATOISEAU, JEAN-FRANCOIS; COURET, FRANCOISE;) 19 January 1995 (1995-01-19) claim 6; example 13			1-16	
A	WO 02/096894 A (GLAXO GROUP LIMITED; DUMAITRE, BERNARD, ANDRE; GOSMINI, ROMAIN, LUC, M) 5 December 2002 (2002-12-05) claim 21; example 7			1-16	
P,X	WO 2005/080354 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT; DUPONT-PASSELAIGUE, ELISABETH; LEROY, ISABELL) 1 September 2005 (2005-09-01) page 1; example 10			1-16	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.					
* Special categories of cited documents :					
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed			*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
25 July 2006			31/07/2006		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Bourghida, E.M.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/000469

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 9501965	A	19-01-1995	AT 152445 T	15-05-1997			
			AU 679761 B2	10-07-1997			
			AU 7127794 A	06-02-1995			
			CA 2166629 A1	19-01-1995			
			DE 69402981 D1	05-06-1997			
			EP 0707571 A1	24-04-1996			
			FR 2707294 A1	13-01-1995			
			JP 8512304 T	24-12-1996			
			NZ 268384 A	27-08-1996			
			US 5591743 A	07-01-1997			

			WO 02096894	A	05-12-2002	BR 0210077 A	22-06-2004
CA 2448103 A1	05-12-2002						
CN 1529698 A	15-09-2004						
CZ 20033250 A3	17-03-2004						
EP 1392665 A1	03-03-2004						
HU 0400056 A2	28-04-2004						
JP 2004532266 T	21-10-2004						
MX PA03010584 A	09-03-2004						
NO 20035316 A	28-11-2003						
NZ 529718 A	19-12-2003						
PL 367215 A1	21-02-2005						
US 2004176427 A1	09-09-2004						
ZA 200308864 A	14-02-2005						

WO 2005080354	A	01-09-2005	AR 047748 A1	15-02-2006			
			FR 2866339 A1	19-08-2005			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000469

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D253/06 A61K31/66 A61P3/06 A61P3/04 A61P3/10 A61P17/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 95/01965 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT; PATOISEAU, JEAN-FRANCOIS; COURET, FRANCOISE;) 19 janvier 1995 (1995-01-19) revendication 6; exemple 13 -----	1-16
A	WO 02/096894 A (GLAXO GROUP LIMITED; DUMAITRE, BERNARD, ANDRE; GOSMINI, ROMAIN, LUC, M) 5 décembre 2002 (2002-12-05) revendication 21; exemple 7 -----	1-16
P, X	WO 2005/080354 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT; DUPONT-PASSELAIGUE, ELISABETH; LEROY, ISABELL) 1 septembre 2005 (2005-09-01) page 1; exemple 10 -----	1-16
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 25 juillet 2006		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 31/07/2006
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Bourghida, E.M.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000469

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9501965	A	19-01-1995	AT 152445 T	15-05-1997
			AU 679761 B2	10-07-1997
			AU 7127794 A	06-02-1995
			CA 2166629 A1	19-01-1995
			DE 69402981 D1	05-06-1997
			EP 0707571 A1	24-04-1996
			FR 2707294 A1	13-01-1995
			JP 8512304 T	24-12-1996
			NZ 268384 A	27-08-1996
			US 5591743 A	07-01-1997
			WO 02096894	A
CA 2448103 A1	05-12-2002			
CN 1529698 A	15-09-2004			
CZ 20033250 A3	17-03-2004			
EP 1392665 A1	03-03-2004			
HU 0400056 A2	28-04-2004			
JP 2004532266 T	21-10-2004			
MX PA03010584 A	09-03-2004			
NO 20035316 A	28-11-2003			
NZ 529718 A	19-12-2003			
PL 367215 A1	21-02-2005			
US 2004176427 A1	09-09-2004			
ZA 200308864 A	14-02-2005			
WO 2005080354	A	01-09-2005		
			FR 2866339 A1	19-08-2005