

(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
26 août 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/072078 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 487/04, A61K
31/53 // (C07D 487/04, 251:00, 231:00)

MACHER, Jean-Paul [FR/FR]; 16, rue de l'Eglise,
F-68500 Bergholtz-Zell (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/000256

(74) Mandataires : **BECKER, Philippe** etc.; Becker et Asso-
ciés, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international : 4 février 2004 (04.02.2004)

(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,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/01259 4 février 2003 (04.02.2003) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien
(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, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
UNIVERSITE LOUIS PASTEUR [FR/FR]; 4, rue
Blaise-Pascal, F-67000 Strasbourg (FR). **FORENAP**
[FR/FR]; 27, rue du 4^e RSM, F-68250 Rouffach (FR).
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris
Cedex 16 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BOUR-
GUIGNON, Jean-Jacques** [FR/FR]; 14, rue du Bruhly,
F-67150 Hipsheim (FR). **LUGNIER, Claire** [FR/FR];
37, rue d'Ypres, F-67000 Strasbourg (FR). **SCHMITT,
Martine** [FR/FR]; 19, rue Louis Apffel, F-67000 Stras-
bourg (FR). **MATHIEU, Romain** [FR/FR]; 13ter, avenue
Général de Gaulle, F-63670 La Roche Blanche (FR).

Publiée :

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

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

(54) Title: PYRAZOLOTRIAZINE DERIVATIVES, METHODS FOR PRODUCTION AND USES THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE PYRAZOLOTRIAZINE, PROCEDES DE PREPARATION ET UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention relates to novel pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine derivatives and application thereof in therapy, particu-
larly for the treatment of diseases caused by the activity of a cyclic nucleotide phosphodiesterase. The invention further relates to
methods for production thereof and novel synthetic intermediates.

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine et leurs applications dans le domaine
thérapeutique tout particulièrement pour le traitement de pathologies impliquant l'activité d'une phosphodiesterase de nucléotides
cycliques. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse.



WO 2004/072078 A1

DERIVES DE PYRAZOLOTRIAZINE,
PROCEDES DE PREPARATION ET UTILISATIONS

5 L'invention concerne de nouveaux dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine et leurs applications dans le domaine thérapeutique tout particulièrement pour le traitement de pathologies impliquant l'activité d'une phosphodiesterase de nucléotides cycliques. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse.

10

Les composés dont la synthèse est décrite dans la présente invention sont nouveaux et présentent des propriétés pharmacologiques très intéressantes : ce sont des inhibiteurs des phosphodiesterases des nucléotides cycliques et tout particulièrement de l'AMPc-phosphodiesterase de type 4 (PDE4), et à ce titre, ils présentent des applications
15 thérapeutiques très intéressantes.

Les fonctions de la plupart des tissus sont modulées par des substances endogènes (hormones, transmetteurs, etc.) ou exogènes. Certaines de ces substances voient leur effet biologique relayé au niveau intracellulaire par des effecteurs enzymatiques, comme l'adénylate cyclase ou la guanylate cyclase. La stimulation de ces
20 enzymes entraîne une élévation des taux intracellulaires d'AMP cyclique (AMPc) ou de GMP cyclique (GMPc), seconds messagers impliqués dans la régulation de nombreuses activités cellulaires. Ces nucléotides cycliques sont dégradés par une famille d'enzymes, les phosphodiesterases (PDE), divisée en au moins 7 groupes. L'un d'entre eux, la PDE4, est présente dans de très nombreux tissus (cœur, cerveau, muscle lisse vasculaire
25 ou trachéobronchique, etc...) et hydrolyse spécifiquement l'AMP cyclique.

Les inhibiteurs de PDE4, en ralentissant la dégradation de l'AMP cyclique, augmentent ou maintiennent le taux d'AMPc dans les cellules, et trouvent leur application en particulier dans le traitement de maladies inflammatoires ou de pathologies de la musculature lisse trachéobronchique, en associant à la fois un effet
30 anti-inflammatoire à une relaxation du muscle lisse.

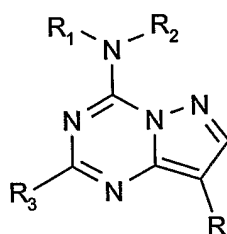
La demanderesse a maintenant mis en évidence les effets inhibiteurs de phosphodiesterases de nucléotides cycliques de certains dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-

1,3,5-triazine, notamment inhibiteurs de la PDE4. L'invention décrit également de nouveaux composés présentant une puissante activité inhibitrice de la PDE4, et possédant préférentiellement un excellent profil de sélectivité vis-à-vis des autres isoformes de PDE, notamment une action faible sur la PDE3. En outre, les composés

5 préférés selon l'invention possèdent des propriétés anti-inflammatoires pouvant être utilisées à ce titre pour traiter des désordres du système nerveux central ou périphérique, et sont avantageusement dénués d'effets hypotenseurs ou émétiques.

L'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule générale (I)

10



(I)

dans laquelle :

- R représente $-(CH_2)_n-R_4$, avec n un entier compris entre 1 et 8, de préférence 1 et 7, et R_4 représentant :

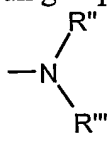
15

. un groupement phosphate,

. un groupement (C_6-C_{12}) -aryle, (C_6-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyle ou un groupe $-A_1$ -Het dans lequel A_1 représente une liaison simple, un groupe (C_1-C_6) -alkylène, un atome d'oxygène ou un groupe (C_1-C_6) -alkylenoxy et Het représente un hétérocycle ayant de 5

20 à 11 chaînons, monocyclique ou bicyclique, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, S et N ; ou

. un groupement

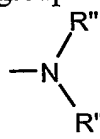


25

dans lequel R'' et R''' , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical (C_1-C_6) -alkyle, (C_3-C_8) -cycloalkyle, (C_3-C_8) -cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyle, (C_2-C_6) -alkényle, (C_2-C_6) -alkynyle, (C_6-C_{12}) -aryle, (C_6-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyle ou un groupe $-A_1$ -Het tel que défini ci-dessus, ou dans lequel

R'' et R''' forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle de 5, 6 ou 7 sommets éventuellement interrompu par un autre hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre ou par un groupement N-R₅ dans lequel R₅ représente un atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₆)-alkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyle, (C₆-C₁₂)-aryle, (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkyle, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₃-C₈)-cycloalkoxy, (C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₆-C₁₂)-aryloxy, (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkoxy ou un groupe -A₁-Het tel que défini ci-dessus, ou

. un groupement CO-R' dans lequel R' représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, (C₁-C₆)-alkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyle, (C₆-C₁₂)-aryle, (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkyle, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₃-C₈)-cycloalkoxy, (C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₆-C₁₂)-aryloxy, ou (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkoxy, un groupement

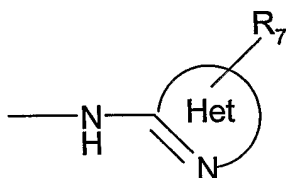


tel que défini ci-dessus ou un groupe -A₁-Het dans lequel A₁-Het est défini comme ci-dessus ; ou

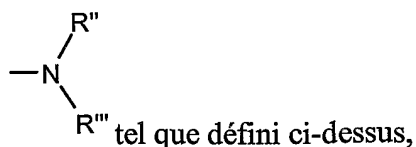
. un radical CHOH-R₅ ou NH-CO-R₅ dans lequel R₅ a les mêmes significations que précédemment,

. un groupement O-R₆, dans lequel R₆ représente un atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₆)-alkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyle, (C₆-C₁₂)-aryle, (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkyle ou un hétérocycle,

. un groupement de formule :



dans lequel Het représente un hétérocycle et R₇ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical (C₁-C₆)-alkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyle, alkényle, alkynyle, (C₆-C₁₂)-aryle, hétéroaryle, alkylaryle, alkylhétéroaryle, alkoxy, cycloalkoxy, aryloxy, un groupement CN ou un groupement



- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical (C₁-C₆)-alkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyl-
5 (C₁-C₆)-alkyle, (C₂-C₆)-alkényle, (C₂-C₆)-alkynyle,

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical (C₁-C₆)-alkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyle, (C₂-C₆)-alkényle
10 ou (C₂-C₆)-alkynyle,

les groupes alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle, hétérocycle et Het ainsi définis
pouvant être substitués ou non substitués, par exemple par 1 à 5 groupements notamment
choisi parmi halogène, nitro, cyano, phosphate, carboxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyle,
mono- ou di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyle, aminocarbonyle, mono- ou di-(C₆-C₁₂)-aryl-
15 ou hétéro-(C₆-C₁₂)-arylaminocarbonyle, mono- ou di-(C₆-C₁₂)-aryl- ou hétéro-(C₆-C₁₂)-
aryl-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyle, hydroxy, alkoxy, (C₁-C₆)-alkyle, alkényle, alkynyle,
cycloalkyle, aryle amino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements
choisis parmi (C₁-C₆)-alkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyle, (C₆-C₁₂)-aryle, hétéro-(C₆-C₁₂)-aryle,
(C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkyle, hétéro-(C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkyle, (C₁-C₇)-alcanoyle,
20 cyclo-(C₃-C₈)-alcanoyle, (C₆-C₁₂)-aroyle, (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₇)-alcanoyle, ou A₁-Het,
A₁-Het étant défini comme ci-dessus,

avec la condition que lorsque R représente $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_4$, avec R₄ représente un radical
aryle, alors n est supérieur ou égal à 2,

25 leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement
acceptables.

L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant
30 un ou plusieurs composés de formule générale (I) telle que définie ci-avant, et un
véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

L'invention concerne également l'utilisation des composés de formule générale
(I) telle que définie ci-avant pour la préparation d'une composition pharmaceutique
destinée à l'inhibition d'une phosphodiesterase des nucléotides cycliques, notamment de

la phosphodiesterase 4 (PDE4). L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation des composés ci-dessus pour le traitement des pathologies impliquant une dérégulation des taux intracellulaires d'AMP cyclique.

5 Selon l'invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant avantageusement de 1 à 6 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle, etc. Le radical bivalent correspondant est nommé « alkylene ». Les groupes en C₁-C₄ sont préférés. Les groupes alkyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini
10 ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalkyle (ou aralkyle). Des exemples de groupes arylalkyle sont notamment benzyle et phénéthyle.

Le terme « cycloalkyle » désigne un système hydrocarboné cyclique, pouvant comprendre avantageusement de 3-8 atomes de carbone, de préférence 3-6, et être mono- ou poly-cyclique. On peut citer notamment les groupes cyclopropyle et
15 cyclohexyle.

Les groupes « aryle » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques, préférentiellement des systèmes hydrocarbonés aromatiques monocycliques ou bi-cycliques ayant de 6 à 12 atomes de carbone, encore plus préférentiellement 6 atomes de carbone. On peut citer par exemple les groupes phényle,
20 naphtyle et bi-phényle.

Les groupes « hétérocycles » désignent des systèmes hydrocarbonés aromatiques ou non comprenant un ou plusieurs hétéroatomes cycliques. Il s'agit préférentiellement de systèmes hydrocarbonés cycliques comportant de 4 à 10 atomes de carbone et 1 ou plusieurs hétéroatomes cycliques, notamment de 1 à 3 ou à 4 hétéroatomes cycliques
25 choisis parmi N, O ou S. Parmi les groupes hétérocycliques aromatiques (hétéroaryles) préférés, on peut citer notamment les groupes thiényle, benzothiényle, benzofuryle, naphtyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, isoquinoléinyle, thiazolyle, furyle, pyranyle, pyrrolyle, 2*H*-pyrrolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle et indolyle. Parmi les groupes hétérocycliques non-
30 aromatiques préférés, on peut citer notamment les groupes morpholino, pipérazinyle, pipéridinyle et pyrrolidinyle.

Les groupes aryles et hétérocycles peuvent être substitués, notamment par au moins un atome d'halogène, un radical OH, un groupe alkyle, alkényle ou alkynyle.

Dans le cas d'un aryle ou d'un hétérocycle substitué par un groupe alkyle, on parle de groupe alkylaryle ou alkylhétérocycle. Des exemples de groupes alkylaryle sont notamment tolyle, méthylyle et xilyle. Dans le cas, d'un aryle ou d'un hétérocycle substitué par un groupe alkényle on parle de groupe alkénylaryle ou alkénylhétérocycle.

- 5 Des exemples de groupes alkénylaryle sont notamment le groupe cinnamyle. Dans le cas d'un aryle ou d'un hétérocycle substitué par un groupe alkynyle, on parle de groupe alkynylaryle ou alkynylhétérocycle.

Les groupes aryles et hétérocycles peuvent également être substitués par un groupe choisi indépendamment parmi les groupes alkényle, alkynyle, aryle ou
10 hétérocycle, eux même éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis de préférence parmi un atome d'halogène ou un groupe aryle, hétérocycle, NO₂, CN, CF₃, OR', COR', COOR', alkoxy, NHCOR' et CONR'R'', R' et R'' étant tels que définis ci-avant.

Des exemples de groupes aryles et hétérocycles substitués par un groupe aryle ou
15 hétérocycle sont notamment les groupes benzothiényne, benzofuryle, furylphényle, benzyloxynaphtyle, pyridylphényle, phénylphényle et thiénylphényle. Comme indiqué, les groupes ci-dessus peuvent être substitués. On peut citer à cet égard les groupes phényle substitués par un groupe phényle lui-même substitué par un atome d'halogène, un groupe NO₂, CF₃, méthoxy ou méthyle.

20 Les groupes « alkényles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs double-liaisons, comme par exemple le groupe allyle. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, 1 ou 2 double-liaisons. Les groupes alkényles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-avant, auquel cas on parle de groupe arylalkényle.

25 Les groupes « alkynyles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs triple-liaisons, comme par exemple le groupe 3-(benzyloxy)prop-1-ynyle, phényléthyne, prop-2-ynyle et *tert*-butyl-prop-2-ynylcarbamate. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, 1 ou 2 double-liaisons. Les groupes alkynyles peuvent être substitués
30 par un groupe aryle tel que défini ci-avant, auquel cas on parle de groupe arylalkynyle.

Les groupes « alkoxy, aryloxy, cycloalkoxy et alkylèneoxy » correspondent aux groupes alkyle, aryle, cycloalkyle et alkylène définis ci-dessus reliés au reste de la

molécule par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). Dans le cas des alkoxy, on préfère tout particulièrement les groupes méthoxy ou éthoxy.

Par « halogène », on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par « hétéroatome », on entend un atome choisi parmi O, N et S.

5

L'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule générale (I) ci-avant dans laquelle n est compris entre 2 et 6 (inclusivement) et avantageusement représentant 2, 3, 4, 5 ou 6.

- 10 Selon un aspect particulier, l'invention a pour objet des composés de formule générale (I) ci-avant dans laquelle R₁ et R₂ indépendamment représentent un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)-alkyle ou (C₃-C₈)-cycloalkyle, l'un des deux étant avantageusement différent d'un atome d'hydrogène, et/ou R₃ représente un radical (C₁-C₆)-alkyle, de préférence le radical méthyle, éthyle, n-propyle, ou un radical (C₁-C₆)-alkyle substitué, en particulier par au moins un atome d'halogène, avantageusement le radical perfluoroalkyle (tel que -CF₃).
- 15

Avantageusement, R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente le radical (C₁-C₆)-alkyle, en particulier méthyle.

20

- Selon un autre aspect particulier de l'invention, lorsque R₄ représente un groupement CO-R', R' représente plus particulièrement un radical OH, alkoxy, aryloxy, alkylaryloxy, arylalkoxy ou NR''R''', avec avantageusement R'' représentant un atome d'hydrogène et R''' représentant un radical hydroxyle, alkyle, alkylaryle, arylalkyle ou aryle. A titre d'exemples, R₄ peut ainsi représenter le groupement COOH, COOMe (Me pour méthyl), COOEt (Et pour éthyl), COOBn (Bn pour benzyl), CONHOH, CONHBn ou CONHMe (Me pour méthyl). Avantageusement, R₄ représente un groupement CONHOH.
- 25

- 30 Selon un autre aspect particulier de l'invention, R₄ représente un groupement CO-R', avec R' représente NR''R''', R'' et R''' formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle de 5, 6 ou 7 sommets tel que décrit ci-dessus. En particulier

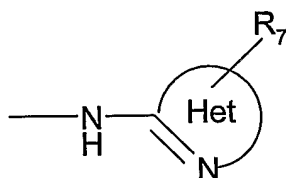
l'hétérocycle est choisi parmi un groupement pipérazine, pyrrolidine, pyrazolidine, ou de préférence pipéridine, éventuellement substitué.

Selon d'autres variantes, R_4 peut représenter un des groupements suivants : CHO, OH,
 5 OBN ou PO_4H_2 .

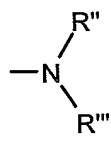
Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) dans laquelle R_4 représente un groupement $NR''R'''$ dans lequel R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R''' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle,
 10 arylalkyle ou arylalkyle, tel que par exemple le groupement benzyle ou phénéthyle, ou R'' et R''' forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle de 5, 6 ou 7 sommets éventuellement interrompu par un autre hétéroatome ou par un groupement N- R_5 . Selon cet aspect, lorsque R'' et R''' forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle, l'hétérocycle est de préférence un groupement
 15 pipéridine, pipérazine ou morpholine, il peut être éventuellement substitué, notamment par un radical hydroxyle, alkyle ou aryle.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) dans laquelle R_4 représente $-NH-CO-R_5$, R_5 représentant un radical (C_1-C_6) -alkyle, (C_1-C_6) -alkoxy, $(C_3-$
 20 $C_8)$ -cycloalkyle, (C_3-C_8) -cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyle, (C_6-C_{12}) -aryle ou (C_6-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyle. Plus particulièrement, R_5 peut représenter un radical *tert*-butyloxy ou phényle.

Selon un autre aspect, l'invention concerne en particulier les composés de formule (I)
 25 dans laquelle R_4 représente un groupement de formule :



dans lequel Het représente un hétérocycle et R_7 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical (C_1-C_6) -alkyle, (C_3-C_8) -cycloalkyle, (C_6-C_{12}) -aryle, hétéroaryle,
 30 alkylaryle, arylalkyle, alkylhétéroaryle, alkoxy, cycloalkoxy, aryloxy, un groupement CN ou un groupement



tel que défini ci-dessus.

Selon cet aspect de l'invention, Het représente avantageusement un groupement pyrimidine, pyridine, pyrazine ou pyridazine, éventuellement substitué, notamment par au moins un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)-alkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyle, (C₆-C₁₂)-
 5 aryle, hétéroaryle, alkylaryle, arylalkyle ou alkylhétéroaryle.

Les composés préférés selon l'invention sont les suivants :

- 2-méthyl-4-(méthylamino)-8-(2-phényléthyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **5a**,
 2-méthyl-4-(méthylamino)-8-(3-phénylpropyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **5b**,
 10 5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentanoate d'éthyle **5c**,
 acide 5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentanoïque **5d**,
 acide 7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}heptanoïque **5e**,
 8-[3-(benzyloxy)propyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **5f**,
 8-[5-(benzyloxy)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **5g**,
 15 3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propyl carbamate de
tert-butyle **5h**,
 5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentyl carbamate de
tert-butyle **5i**,
 acide 7-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}
 20 heptanoïque **5j**,
 5-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentyl
 carbamate de *tert*-butyle **5k**,
 3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propanoate de méthyle
9a,
 25 3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propanoate d'éthyle **9b**,
 acide 3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propanoïque **9c**,
 3-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl} propanoate
 de méthyle **9d**,
 3-{4-(méthylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl} propanoate de
 30 méthyle **9e**,

- N*-méthyl-3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}propamide
10a,
N-méthyl-7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}heptamide
10b,
5 *N*-benzyl-7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}heptamide
10c,
N,N-diéthyl-7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl} heptamide
10d,
1-(4-hydroxypipéridin-1-yl)-7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-
10 8-yl}heptan-1-one **10e**,
N,N-diméthyl-7-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-
yl} heptamide **10f**,
N-hydroxy-3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}propamide
11a,
15 *N*-hydroxy-5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}pentamide
11b,
N-hydroxy-3-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}
propamide **11c**,
N-hydroxy-3-{4-(méthylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}
20 propamide **11d**,
{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}méthanol **13a**,
3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}propan-1-ol **13b**,
5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}pentan-1-ol **13c**,
{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}méthyl phosphate **15a**,
25 3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}propyl phosphate **15b**,
5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}pentyl phosphate **15c**,
8-(3-aminopropyl)-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine **16a**,
8-(5-aminopentyl)-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine **16b**,
2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[3-(pipéridin-1-yl)propyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine
30 **18a**,
8-[5-(benzylamino)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine **18b**,
2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(phénéthylamino)pentyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine
18c,

- 8-{5-[2-(diméthylamino)éthylamino]pentyl}-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-
1,3,5-triazine **18d**,
8-[5-(diéthylamino)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **18e**,
8-{5-(1,3,4-trihydroisoquinolin-2-yl)pentyl}-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-
5 1,3,5-triazine **18f**,
8-[5-(4-hydroxypipéridin-1-yl)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-
triazine **18g**,
2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(pipérazin-1-yl)pentyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine
18h,
10 2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)pentyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-
triazine **18i**,
2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(4-phénylpipérazin-1-yl)pentyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-
triazine **18j**,
8-[(diméthylamino)méthyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine
15 **20a**,
2-méthyl-4-(méthylamino)-8-(morpholin-4-ylméthyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **20b**,
N-{3-[2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl}benzamide
21a,
N-{5-[2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl]pentyl} benzamide
20 **21b**,
2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(pyrimidin-2-ylamino)pentyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-
triazine **23a**,
8-[5-(6-chloropyrazin-2-ylamino)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-
1,3,5-triazine **23b**,
25 8-[5-(3-chloropyrazin-2-ylamino)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-
1,3,5-triazine **23c**,
4-(méthylamino)-8-[5-(pyrimidin-2-ylamino)pentyl]-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-
1,3,5-triazine **23d**,
8-[5-(6-chloropyrazin-2-ylamino)pentyl]-4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo
30 [1,5-a]-1,3,5-triazine **23e**,
8-[5-(3-chloropyrazin-2-ylamino)pentyl]-4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo
[1,5-a]-1,3,5-triazine **23f**,

4-(méthylamino)-8-{5-[3-(2-phényléthynyl)pyrazin-2-ylamino]pentyl}-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 24.

Les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, notamment de sels
5 d'addition basiques ou acides, préférentiellement compatibles avec un usage
pharmaceutique. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre
non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique,
acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique,
fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique,
10 camphorique, etc. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre
non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-
butylamine, etc.

L'invention a également pour objet une composition comprenant un composé tel
15 que défini ci-dessus et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan
pharmaceutique.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de
différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être administrés de
manière systémique, par voie orale, par inhalation ou par injection, comme par exemple
20 par voie intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle,
etc., les voies intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, orale et par inhalation étant
préférées. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme
de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de
perfusions, par exemple. A cet égard, les composés sont généralement dissous dans des
25 solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un
usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Ainsi, les compositions
peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants,
solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans
des formulations liquides et/ou injectables sont notamment la méthylcellulose,
30 l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la
gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc.

Les composés peuvent également être administrés sous forme de gels, huiles,
comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, aérosols, etc., éventuellement au

moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie concernée, du mode d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 0.1 µg et 100 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,01 à 10 mg/kg, typiquement entre 0,1 et 10 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être réalisées, le cas échéant. D'autre part, pour des traitements chroniques, des systèmes retard ou prolongés peuvent être avantageux.

Les composés selon l'invention peuvent agir sur différentes phosphodiesterases des nucléotides cycliques, notamment la PDE4, et peuvent également présenter une action sur certains sous-types de PDE. Ainsi, quatre sous-types de la PDE4 ont été mis en évidence, désignés PDE4A-D. Les composés de l'invention peuvent présenter des effets biologiques particuliers selon le sous-type de PDE4 affecté. Ainsi, les composés de l'invention peuvent être des inhibiteurs (sélectifs) de PDE-4A, de PDE-4B, de PDE-4C et/ou de PDE-4D. Des composés de l'invention inhibiteurs de PDE-4B sont particulièrement intéressants pour le traitement de la dépression, de désordres psychiatriques ou de l'obésité, par exemple, et en particulier la composante inflammatoire de ces pathologies.

Les composés selon l'invention inhibiteurs de PDE4 et les compositions les contenant sont particulièrement intéressants dans le traitement de pathologies avec une composante inflammatoire et la relaxation bronchique, et plus particulièrement dans l'asthme et les bronchopathies chroniques obstructives, mais également dans d'autres affections comme les rhinites, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les allergies, les désordres cutanés, tels que les dermatites, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, les maladies autoimmunes, les scléroses multiples (notamment la sclérose en plaques), les dyskinésies, les glomérulonéphrites, l'ostéoarthrite, le cancer, le choc septique, le sida ou l'obésité, et en particulier sa composante inflammatoire.

Les composés de l'invention et les compositions les contenant sont également particulièrement intéressants pour le traitement de pathologies du système nerveux

central, telles que plus spécifiquement pour le traitement d'une pathologie choisie parmi la dépression, la schizophrénie, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, la fibromyalgie, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple et la démence des corps de Lewy (« Lewy body dementia »), et en particulier sa composante inflammatoire.

L'invention est également utilisable pour le traitement de pathologies inflammatoires telles que la maladie de Crohn.

Un objet particulier de l'invention réside donc dans l'utilisation des composés tels que décrits ci-avant pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de désordres du système nerveux, notamment central, de nature chronique ou aiguë, et en particulier la composante inflammatoire de ces désordres.

Un objet plus particulier réside dans l'utilisation des composés tels que décrits ci-avant pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies du système nerveux central et en particulier la neuro-inflammation.

Au sens de l'invention, le terme traitement désigne aussi bien un traitement préventif que curatif, qui peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres agents ou traitements. En outre, il peut s'agir d'un traitement de troubles chroniques ou aigus.

La présente invention a également pour objet l'utilisation des composés décrits comme agent anti-inflammatoire, par exemple pour le traitement de l'ostéoporose ou de l'arthrite rhumatoïde.

Les composés préférés de l'invention possèdent avantageusement une puissante activité inhibitrice d'un ou plusieurs sous-types de la PDE4. Les composés préférés de l'invention présentent en outre un profil de sélectivité avantageux, notamment une activité faible vis-à-vis de la PDE3.

Les composés de l'invention peuvent être préparés à partir de produits du commerce, en mettant en œuvre une combinaison de réactions chimiques connues de l'homme du métier.

Les figures 1 à 10 représentent des schémas réactionnels de synthèse des composés de formule (I).

Légende des figures :

Figure 1 : Voies d'accès aux aromatiques, esters, acides carboxyliques, alcools protégés et amines protégées des composés de formule (I) ($n \geq 2$).

Figure 2 : Voies d'accès aux esters et aux acides carboxyliques correspondants des composés de formule (I) ($n = 2-6$; $R_4 = CO_2R_8$).

5 Figure 3 : Voies d'accès aux amides des composés de formule (I) ($n = 2-6$; $R_4 = CONR''R'''$).

Figure 4 : Voies d'accès aux acides hydroxamiques des composés de formule (I) ($n = 2-6$; $R_4 = CONHOH$).

Figure 5 : Voies d'accès aux alcools des composés de formule (I) ($n = 1-6$; $R_4 = OH$).

10 Figure 6 : Voies d'accès aux phosphates correspondants des composés de formule (I) ($n = 1-6$; $R_4 = PO_4H_2$).

Figure 7 : Voies d'accès aux amines des composés de formule (I) ($n = 1-6$; $R_4 = NR''R'''$).

15 Figure 8 : Voies d'accès aux amines *N*-acylées des composés de formule (I) ($n = 2-6$; $R_4 = NHCOR_5$).

Figure 9 : Voies d'accès aux amidines hétérocycliques ($n = 1-6$; $R_4 = NH-Het-R_9$ ou $NH-Het-R_{10}$, R_9 représentant un atome d'hydrogène ou d'halogène et R_{10} ayant les significations données pour R_7 à l'exception d'un atome d'halogène).

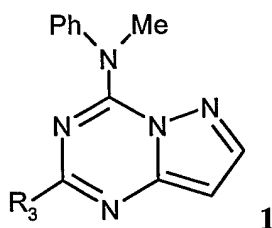
Figure 10 : Schéma de synthèses des réactifs de départ ($R_3 = Me, CF_3$ ou *n*-Pr).

20

A cet égard, selon un premier procédé représenté à la figure 1, les composés de formule générale (I) selon l'invention dans laquelle R représente $-(CH_2)_n-R_4$ où R_4 est un aromatique, un ester, un acide carboxylique, un alcool substitué ou une amine substituée et n est supérieur ou égal à 2, peuvent être préparés par un procédé comprenant les

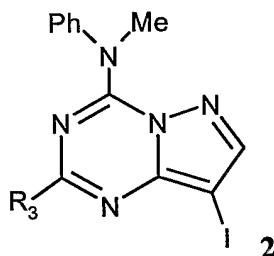
25 étapes suivantes :

La réaction d'un composé de formule générale 1



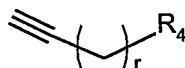
16

dans laquelle R_3 est tel que défini précédemment et dont la préparation est décrite à la figure 10, avec un agent d'halogénéation de type *N*-iodosuccinimide dans un solvant halogéné de type CHCl_3 conduit à un halogénure de formule 2

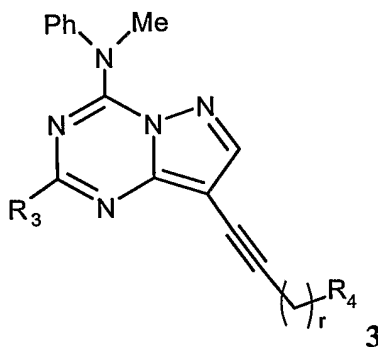


5 dans laquelle R_3 est tel que défini précédemment.

La réaction de couplage selon Sonogashira du composé de formule 2 avec des alcynes vrais de formule générale



10 dans laquelle R_4 a la signification donnée ci-dessus et r représente un entier de 0 à 5, avec $n=r+2$, en présence de catalyseurs de types $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ et CuI dans un solvant basique de type Et_3N forme l'alkyne substitué de formule 3

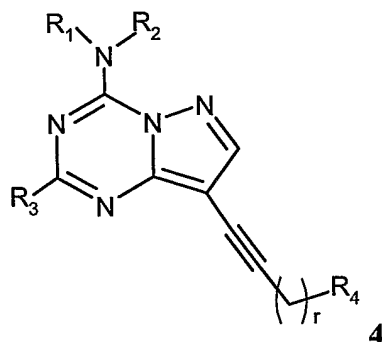


dans laquelle R_3 , R_4 et r sont tels que définis précédemment.

15

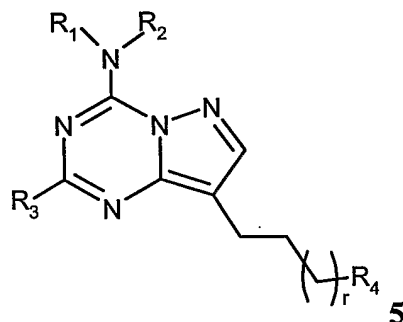
La réaction du composé de formule 3 avec une amine de formule générale NHR_1R_2 dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment, dans un solvant de type THF par chauffage en tube scellé fournit un composé de formule 4

17



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et r sont tels que définis précédemment.

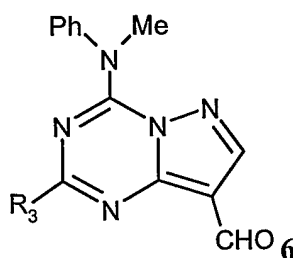
La réaction d'hydrogénation du composé de formule 4 en présence d'un catalyseur de type Pd/C dans un solvant de type méthanol forme un composé de formule 5



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et r sont tels que définis précédemment.

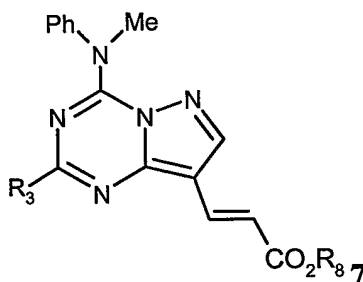
La figure 2 rassemble les différents procédés conduisant aux composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment et R représente $-(CH_2)_n-R_4$ où R_4 est un ester ou un acide carboxylique. La figure 2a représente les procédés conduisant aux composés de formule générale (I) dans laquelle n est égale à 2 et comprennent les étapes suivantes :

La réaction de formylation du composé 1 en présence de DMF et $POCl_3$ permet d'obtenir l'aldéhyde de formule 6



dans laquelle R^3 est tel que défini précédemment.

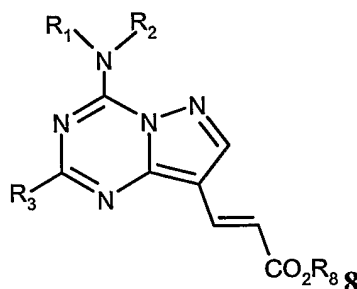
La réaction de Wittig du composé de formule 6 avec un ylure de phosphore de type $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}_8$ dans lequel R_8 a les mêmes significations que R'' , à reflux d'un solvant aromatique de type toluène forme un alcène de formule 7



dans laquelle R_3 et R_8 sont tels que définis précédemment.

Selon un deuxième procédé représenté dans la figure 2a, le composé de formule 7 peut être obtenu en une seule étape par réaction de couplage selon Heck du composé de formule 2 avec un alcène monosubstitué de type $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}_8$ dans lequel R_8 est tel que défini précédemment, en présence d'un catalyseur de type $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ dans un solvant de type DMF par chauffage thermique ou au four à micro-onde.

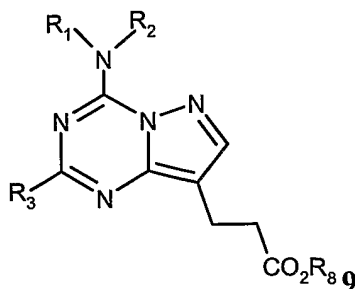
La réaction du composé de formule 7 avec une amine de formule générale NHR_1R_2 dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment, dans un solvant de type THF par chauffage en tube scellé fournit un composé de formule 8



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_8 sont tels que définis précédemment.

La réaction d'hydrogénation du composé de formule 8 en présence d'un catalyseur de type Pd/C dans un solvant de type méthanol forme un composé de formule 9

19

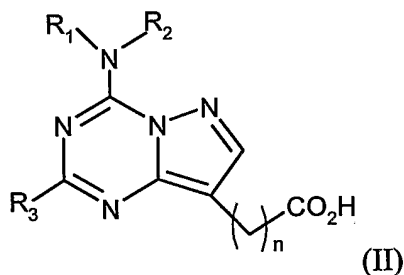


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_8 sont tels que définis précédemment.

La figure 2b, qui renvoie au procédé représenté par la figure 1, permet d'accéder aux
 5 composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis
 précédemment, R représente $-(CH_2)_n-R_4$ où R_4 est un ester ou un acide carboxylique et n
 est supérieur à 2.

Selon le procédé représenté dans la figure 3, les composés de formule générale (I) dans
 10 laquelle R_1 , R_2 , R_3 , n sont tels que définis précédemment et R représente $-(CH_2)_n-R_4$ où
 R_4 est un amide $CONR''R'''$ dans lequel R'' et R''' sont tels que définis précédemment,
 peuvent être préparés par un procédé en une étape :

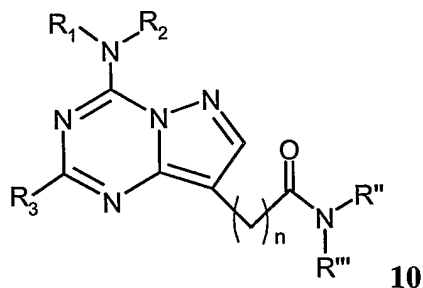
La réaction du composé de formule générale (II)



15

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment, avec une amine de
 formule générale $NHR''R'''$ dans laquelle R'' et R''' sont tels que définis
 précédemment, en présence d'un agent de couplage de type BOP (hexafluorophosphate
 de benzotriazol-1-yloxyl-*tris*-(diméthylamino)phosphonium) et d'une base de type Et_3N
 20 conduit au composé de formule 10

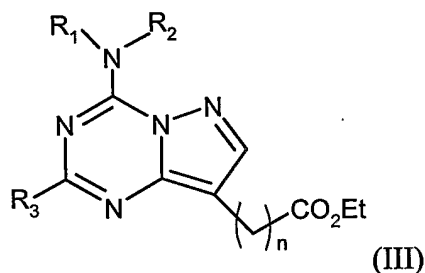
20



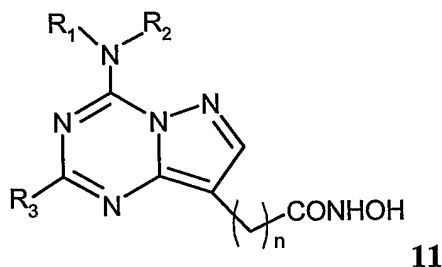
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R'' , R''' et n sont tels que définis précédemment.

Selon le procédé représenté dans la figure 4, les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , n sont tels que définis précédemment et R représente $-(CH_2)_n-R_4$ où R_4 est un acide hydroxamique, peuvent être préparés par un procédé en une étape :

La réaction du composé de formule générale (III)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment, avec de l'hydroxylamine, en présence d'une base forte de type KOH dans le méthanol conduit au composé de formule 11.



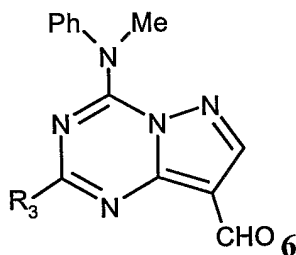
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment.

15

La figure 5 rassemble les différents procédés conduisant aux composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , n sont tels que définis précédemment et R représente $-(CH_2)_n-R_4$ où R_4 est un alcool. La figure 5a représente un procédé

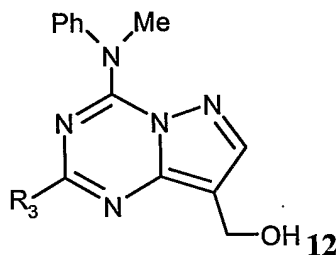
conduisant aux composés de formule générale (I) dans laquelle n est égale à 1 et comprend les étapes suivantes :

La réaction de réduction du composé de formule 6



5

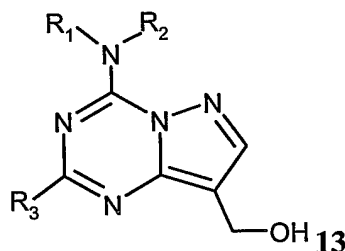
dans laquelle R₃ est tel que défini précédemment, avec un hydrure de type NaBH₄ forme le composé de formule 12



dans laquelle R₃ est tel que défini précédemment.

10

La réaction du composé de formule 12 avec une amine de formule générale NHR₁R₂ dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis précédemment, dans un solvant de type THF par chauffage en tube scellé conduit au composé de formule 13

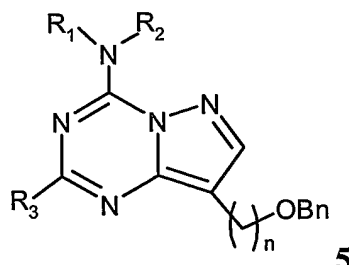


15 dans laquelle R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis précédemment.

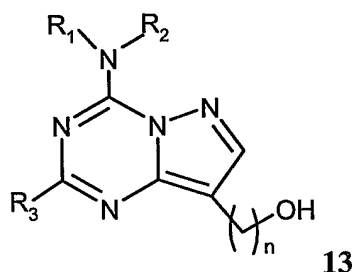
Selon le procédé représenté dans la figure 5b, les composés de formule générale (I) dans laquelle R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis précédemment, R représente -(CH₂)_n-R₄ où R₄ est un alcool et n est supérieur ou égal à 2, peuvent être obtenus par un procédé en une

20 étape :

La réaction d'hydrogénolyse du composé de formule 5



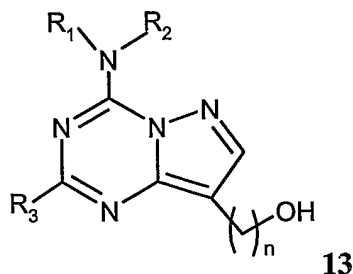
- 5 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment, en présence d'un catalyseur de type Pd/C et d'un acide de type HCl dans un solvant de type méthanol forme un composé de formule 13



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment.

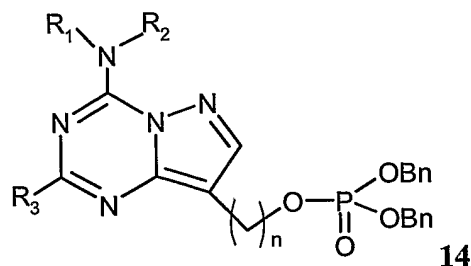
- 10 Selon le procédé représenté dans la figure 6, les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , n sont tels que définis précédemment et R représente $-(CH_2)_n-R_4$ où R_4 est un phosphate, peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes :

- 15 La réaction du composé de formule générale 13



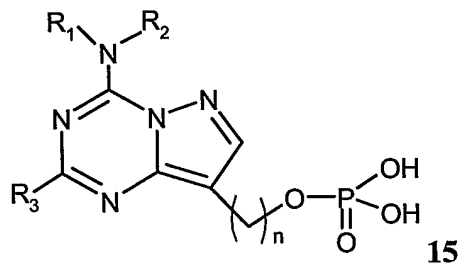
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment, avec une base de type *tert*-butylate de potassium et un réactif de phosphorylation de type pyrophosphate de tetrabenzyle dans le THF fournit le composé de formule 14

23



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment.

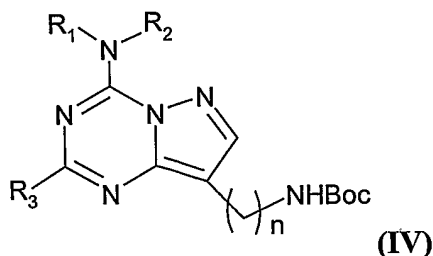
La réaction d'hydrogénation du composé de formule 14 en présence d'un catalyseur de type Pd/C dans un solvant de type méthanol forme un composé de formule 15



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment.

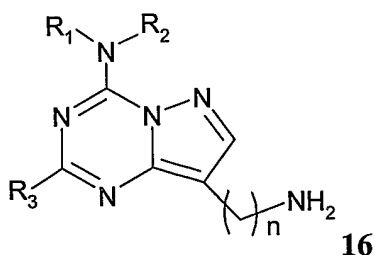
La figure 7 rassemble les différents procédés conduisant aux composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , n sont tels que définis précédemment et R représente $-(CH_2)_n-R_4$ où R_4 est une amine $NR''R'''$ dans laquelle R'' et R''' sont tels que définis précédemment. La figure 7a représente un procédé conduisant aux composés de formule générale (I) dans laquelle R_4 est une amine primaire en une étape :

La réaction de déprotection du composé de formule (IV)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment (Boc signifiant *tert*-butyloxycarbonyle), avec un acide de type acide chlorhydrique dans un solvant de type éthanol forme le composé de formule 16

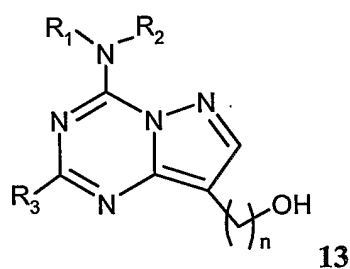
24



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment.

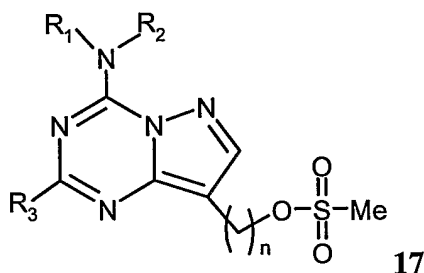
Selon le procédé représenté dans la figure 7b, les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , n sont tels que définis précédemment et R représente $-(CH_2)_n-R_4$ où R_4 est une amine secondaire ou tertiaire, peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes :

La réaction du composé de formule générale 13



10

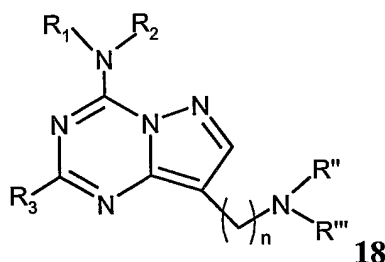
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment, avec un chlorure d'acide sulfonique de type chlorure de mésyle, en présence d'une base de type Et_3N , dans un solvant chloré de type CH_2Cl_2 fournit le composé de formule 17



15 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment.

La réaction du composé de formule 17 avec une amine de formule générale $NHR''R'''$ dans laquelle R'' et R''' sont tels que définis précédemment, dans un solvant de type CH_3CN conduit au composé de formule 18

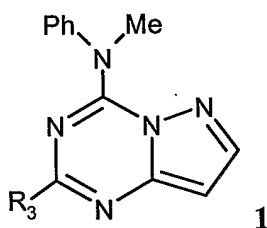
25



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R'' , R''' et n sont tels que définis précédemment.

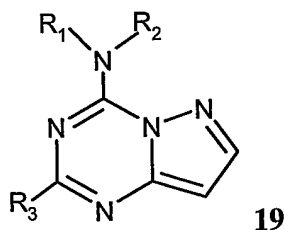
Selon le procédé représenté dans la figure 7c, les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis précédemment, R représente $-(CH_2)_n-R_4$ où R_4 est une amine tertiaire et n est égale à 1, peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes :

La réaction du composé de formule générale 1



10

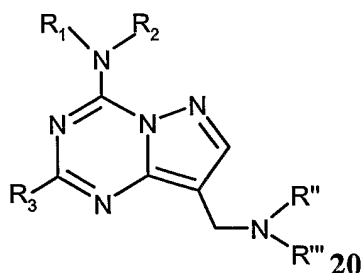
dans laquelle R_3 est tel que défini précédemment, avec une amine de formule générale NHR_1R_2 dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment, dans un solvant de type THF par chauffage en tube scellé conduit au composé de formule 19



15 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis précédemment.

La réaction de Mannich du composé de formule 19 avec le formaldéhyde et une amine secondaire de formule générale $NHR''R'''$ dans laquelle R'' et R''' sont tels que définis précédemment, à reflux d'un solvant de type éthanol forme le composé de formule 20

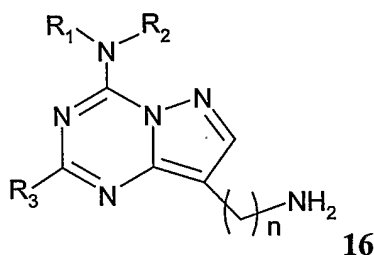
26



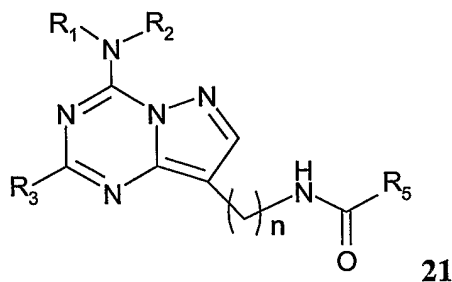
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R'' et R''' sont tels que définis précédemment.

Selon le procédé représenté dans la figure 8, les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , n sont tels que définis précédemment et R représente $-(CH_2)_n-R_4$ où R_4 est une amine *N*-acylée, peuvent être préparés par un procédé en une étape :

La réaction d'acylation du composé de formule générale 16



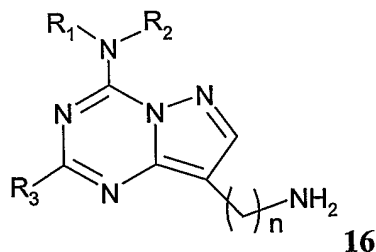
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment, avec un chlorure d'acyle de formule générale R_5-COCl dans laquelle R_5 est tel que défini précédemment, en présence d'une base de type Et_3N , dans un solvant de type CH_2Cl_2 fournit le composé de formule 21



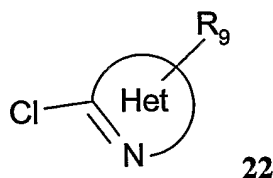
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_5 et n sont tels que définis précédemment.

Selon le procédé représenté dans la figure 9, les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , n sont tels que définis précédemment et R représente $-(CH_2)_n-R_4$ où R_4 est une amidine hétérocyclique éventuellement substituée, peuvent être préparés selon les étapes suivantes :

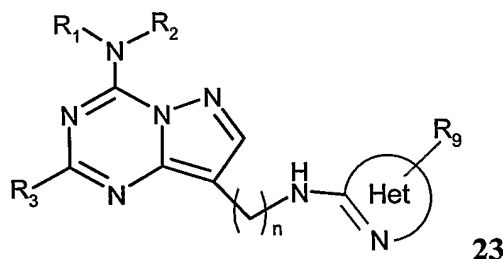
La réaction du composé de formule 16



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment, avec un iminochlorure
5 hétérocyclique éventuellement substitué de formule générale 22



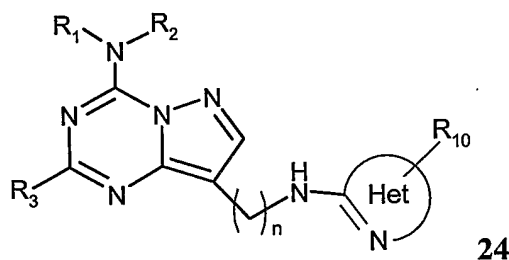
dans laquelle R_9 et Het sont tels que définis précédemment, en présence d'une base de
type Et_3N , dans un solvant de type éthanol par chauffage en tube scellé fournit le
composé de formule 23



10

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_9 , Het et n sont tels que définis précédemment.

La réaction de couplage du composé de formule 23 dans laquelle R_9 est un halogène,
avec par exemple un alcène, un alcyne, un dérivé silylé ou stanylé, un acide boronique
15 ou une amine, en présence d'un catalyseur de type complexe de palladium fournit un
composé de formule 24

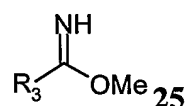


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_{10} , Het et n sont tels que définis précédemment.

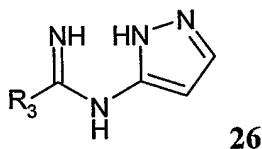
La réaction de déplacement du composé de formule **23** dans laquelle R₉ est un halogène, avec un nucléophile de type alkanolate, cyano ou amine fournit un composé de formule **24**.

5

Selon le procédé représenté dans la figure 10, les composés de formule générale **1** dans laquelle R₃ est tel que défini précédemment, peuvent être préparés selon les étapes suivantes :

10 La réaction du composé de formule **25**

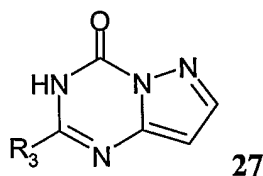
dans laquelle R₃ est tel que défini précédemment et dont la préparation est rapportée dans la littérature (R₃ = alkyle : *Ber.* **1877**, 10, 1889 ; R₃ = CF₃ : *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3724), avec le 3-aminopyrazole dans un solvant de type CH₃CN conduit au composé de

15 formule **26**

dans laquelle R₃ est tel que défini précédemment.

La réaction de cyclisation du composé de formule **26** avec un diélectrophile de type carbonate de diéthyle, en présence d'une base de type éthanolate de sodium, à reflux d'un solvant de type éthanol forme le composé de formule **27**

20

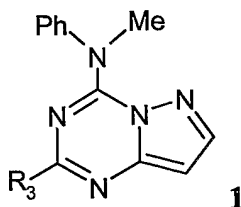


dans laquelle R₃ est tel que défini précédemment.

La réaction du composé de formule **27** par chauffage à reflux d'un agent d'halogénéation de type POCl₃, en présence d'une base de type 4-(diméthylamino)pyridine, puis l'action

25

de la *N*-méthylaniline en présence d'une base de type Et₃N, dans un solvant de type CH₂Cl₂ forme le composé de formule 1



dans laquelle R₃ est tel que défini précédemment.

5

L'invention est illustrée par les exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

10

EXEMPLE 1 : SYNTHESE DES COMPOSES DE FORMULE I SELON UNE PREMIERE VOIE REPRESENTEE A LA FIGURE 1

8-iodo-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine 2a.

15

Une solution de 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine **1a** (10,0 g, 41,8 mmol, 1 eq) et de *N*-iodosuccinimide (13,2 g, 58,5 mmol, 1,4 eq) dans 300 ml de CHCl₃ est chauffée à reflux pendant 30 min. Après refroidissement, le solvant est évaporé puis le résidu est trituré dans 100 ml d'hexane et filtré. Le solide obtenu est trituré dans 100 ml d'EtOH puis filtré. Enfin, le produit est recristallisé dans l'EtOH.

20

Rdt : 87%. Pf : 192°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,62 (s, 3H, 2-CH₃), 3,73 (s, 3H, N-CH₃), 7,13-7,18 et 7,33-7,42 (m, 5H, N-Ph), 7,67 (s, 1H, H⁷).

8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine 2b.

25

En remplaçant dans l'exemple **2a** le composé **1a** par le composé **1b** et en chauffant à reflux pendant 14 h, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 85%. Pf : 155°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 3,81 (s, 3H, N-CH₃), 7,18-7,24 et 7,39-7,47 (m, 5H, N-Ph), 7,79 (s, 1H, H⁷).

8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine 2c.

En remplaçant dans l'exemple 2a le composé 1a par le composé 1c, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 79%. Pf : 106°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,04 (t, J=7,4, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1,82-1,94 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,82 (t, J=7,6, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3,74 (s, 3H, N-CH₃), 7,14-7,19 et 7,33-7,43 (m, 5H, N-Ph), 7,68 (s, 1H, H⁷).

2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-(2-phényléthynyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine 3a.

Dans 6 ml de Et₃N dégazé à l'argon sont ajoutés la 8-iodo-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine 2a (200 mg, 0,548 mmol, 1 eq), le phénylacétylène (90 µl, 0,821 mmol, 1,5 eq), (PPh₃)₂PdCl₂ (40 mg, 0,055 mmol, 0,1 eq) et CuI (10 mg, 0,055 mmol, 0,1 eq). Le mélange réactionnel qui noircit rapidement est chauffé à 50-60°C pendant 18 h. Le mélange est ensuite évaporé à sec puis le résidu est repris dans 50 ml d'AcOEt. Le mélange est lavé par 2x25 ml d'une solution aqueuse de Na₂EDTA à 10% puis 25 ml d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre et filtrée. Le mélange est éventuellement filtré sur 2 cm de silice pour retenir les impuretés les plus polaires. Le filtrat est enfin évaporé pour former une huile noire purifiée par chromatographie sur colonne (AcOEt/hexane 1/7 puis 1/3). Le produit attendu se présente sous forme d'un solide beige éventuellement purifié par trituration dans l'éther/hexane. Rdt : 97%. Pf : 143-146°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,63 (s, 3H, 2-CH₃), 3,75 (s, 3H, N-CH₃), 7,15-7,22 et 7,26-7,43 et 7,53-7,60 (m, 10H, N-Ph + C≡C-Ph), 7,82 (s, 1H, H⁷).

4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-méthyl-8-(3-phénylprop-1-ynyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine 3b.

30

En remplaçant dans l'exemple 3a le phénylacétylène par le 3-phényl-1-propyne, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 98%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 3,49 (s, 3H, N-CH₃), 3,92 (s, 2H, C≡C-CH₂Ph), 7,19-7,46 (m, 10H, 2×Ph), 7,97 (s, 1H, H⁷).

5 **5-{2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pent-4-ynoate d'éthyle 3c.**

En remplaçant dans l'exemple 3a le phénylacétylène par le 4-pentynoate d'éthyle (préparé à partir de l'acide 4-pentynoïque selon une procédure rapportée dans la littérature : *Tetrahedron* **2000**, 56, 5735), on obtient de la même manière le produit titre.

10 Rdt : 99%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,27 (t, J=7,1, 3H, CO₂CH₂CH₃), 2,60 (s, 3H, 2-CH₃), 2,57-2,68 (m, 2H, CH₂CH₂CO₂Et), 2,74-2,83 (m, 2H, CH₂CH₂CO₂Et), 3,73 (s, 3H, N-CH₃), 4,17 (q, J=7,1, 2H, CO₂CH₂CH₃), 7,12-7,19 et 7,32-7,42 (m, 5H, N-Ph), 7,70 (s, 1H, H⁷).

15 **5-{2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pent-4-ynoate de benzyle 3d.**

En remplaçant dans l'exemple 3a le phénylacétylène par le pent-4-ynoate de benzyle (préparé à partir de l'acide 4-pentynoïque selon une procédure rapportée dans la littérature : *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3702), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,60 (s, 3H, 2-CH₃), 2,70 (t, J=8,1, 2H, CH₂CH₂CO₂Bn), 2,82 (t, J=8,1, 2H, CH₂CH₂CO₂Bn), 3,73 (s, 3H, N-CH₃), 5,16 (s, 2H, CO₂CH₂Ph), 7,13-7,19 et 7,34-7,43 (m, 10H, N-Ph + CH₂Ph), 7,67 (s, 1H, H⁷).

25 **7-{2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}hept-6-ynoate de benzyle 3e.**

En remplaçant dans l'exemple 3a le phénylacétylène par le 6-heptynoate de benzyle (préparé à partir de l'acide 6-heptynoïque selon une procédure rapportée dans la littérature : *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3702), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,61-1,72 (m, 2H, C≡C-CH₂CH₂), 1,75-1,87 (m, 2H, CH₂CH₂CO₂Bn), 2,41 (t, J=7,5, 2H, C≡C-CH₂(CH₂)₃), 2,48 (t, J=7,2, 2H,

(CH₂)₃CH₂CO₂Bn), 2,60 (s, 3H, 2-CH₃), 3,73 (s, 3H, N-CH₃), 5,12 (s, 2H, CO₂CH₂Ph), 7,14-7,18 et 7,31-7,42 (m, 10H, N-Ph + CH₂Ph), 7,69 (s, 1H, H⁷).

5 **8-[3-(benzyloxy)prop-1-ynyl]-2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 3f.**

En remplaçant dans l'exemple 3a le phénylacétylène par le benzylprop-2-ynyl éther (préparé à partir de l'alcool propargylique selon une procédure rapportée dans la littérature : *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3702), on obtient de la même manière le produit
10 titre. Rdt : 95%. Pf : 135-140°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,62 (s, 3H, 2-CH₃), 3,74 (s, 3H, N-CH₃), 4,45 (s, 2H, CH₂Ph), 4,67 (s, 2H, CH₂OBn), 7,12-7,21 et 7,29-7,45 (m, 10H, N-Ph + CH₂Ph), 7,76 (s, 1H, H⁷).

15 **8-[5-(benzyloxy)pent-1-ynyl]-2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 3g.**

En remplaçant dans l'exemple 3a le phénylacétylène par le benzylpent-4-ynyl éther (préparé à partir du 4-pentyn-1-ol selon une procédure rapportée dans la littérature : *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3702), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 96%.
20 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,88-2,01 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂OBn), 2,59 (t, 2H, CH₂CH₂CH₂OBn), 2,60 (s, 3H, 2-CH₃), 3,62 (t, J=6,1, 2H, CH₂CH₂CH₂OBn), 3,73 (s, 3H, N-CH₃), 4,53 (s, 2H, CH₂Ph), 7,11-7,19 et 7,32-7,40 (m, 10H, N-Ph + CH₂Ph), 7,68 (s, 1H, H⁷).

25 **3-{2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}prop-2-ynyl carbamate de tert-butyle 3h.**

En remplaçant dans l'exemple 3a le phénylacétylène par le prop-2-ynyl carbamate de tert-butyle (préparé à partir de la propargylamine selon une procédure rapportée dans la
30 littérature : *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 2713), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. Pf : 143-146°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,46 (s, 9H, CO₂(CH₃)₃), 2,61 (s, 3H, 2-CH₃), 3,74 (s, 3H, N-CH₃), 4,20 (d, J=5,6, 2H, CH₂NHBoc), 4,80 (se, 1H, NHBoc), 7,13-7,19 et 7,36-7,44 (m, 5H, N-Ph), 7,72 (s, 1H, H⁷).

5-{2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pent-4-ynyl carbamate de *tert*-butyle 3i.

- 5 En remplaçant dans l'exemple 3a le phénylacétylène par le pent-4-ynyl carbamate de *tert*-butyle (préparé à partir du 4-pentyn-1-ol selon une procédure rapportée dans la littérature : *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8275), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,43 (s, 9H, CO₂(CH₃)₃), 1,80 (quint, 2H, CH₂CH₂CH₂NHBoc), 2,51 (t, J=7,1, 2H, CH₂CH₂CH₂NHBoc), 2,60 (s, 3H, 2-CH₃),
10 3,27 (q, 2H, CH₂CH₂CH₂NHBoc), 3,73 (s, 3H, N-CH₃), 4,78 (se, 1H, NHBoc), 7,12-7,18 et 7,32-7,43 (m, 5H, N-Ph), 7,70 (s, 1H, H⁷).

7-{4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}hept-6-ynoate de benzyle 3j.

15

- En remplaçant dans l'exemple 3a le phénylacétylène par l'hept-6-ynoate de benzyle (préparé à partir de l'acide 6-heptynoïque selon une procédure rapportée dans la littérature : *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3702) et le composé 2a par le composé 2b, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 89%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :
20 1,61-1,71 (m, 2H, CH₂CH₂(CH₂)₂CO₂Bn), 1,76-1,87 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂CH₂CO₂Bn), 2,42 (t, J=7,5, 2H, CH₂(CH₂)₃CO₂Bn), 2,48 (t, J=7,2, 2H, (CH₂)₃CH₂CO₂Bn), 3,80 (s, 3H, N-CH₃), 5,12 (s, 2H, CO₂CH₂Ph), 7,18-7,23 et 7,39-7,46 (m, 5H, N-Ph), 7,35 (s, 5H, CO₂CH₂Ph), 7,77 (s, 1H, H⁷).

- 25 **5-{4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pent-4-ynyl carbamate de *tert*-butyle 3k.**

- En remplaçant dans l'exemple 3a le phénylacétylène par le pent-4-ynyl carbamate de *tert*-butyle (préparé à partir du 4-pentyn-1-ol selon une procédure rapportée dans la
30 littérature : *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8275) et le composé 2a par le composé 2b, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,45 (s, 9H, CO₂(CH₃)₃), 1,81 (quint, 2H, CH₂CH₂CH₂NHBoc), 2,51 (t, J=7,1, 2H,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 3,27 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 3,80 (s, 3H, N- CH_3), 4,75 (se, 1H, NHBoc), 7,18-7,23 et 7,39-7,45 (m, 5H, N-Ph), 7,79 (s, 1H, H^7).

2-méthyl-4-(méthylamino)-8-(2-phényléthynyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 4a.

5

Dans un tube scellé est dissous la 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-(2-phényléthynyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **3a** (180 mg, 0,53 mmol, 1 eq) dans 3 ml de THF (ajouter éventuellement quelques ml d'EtOH pour favoriser la dissolution). Une solution de MeNH_2 2M dans le THF (3,7 ml, 7,42 mmol, 14 eq) est alors ajoutée avant de chauffer sous agitation pendant 18 h. Après retour à température ambiante, le mélange est évaporé puis le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt/hexane 1/3 puis 1/2). Rdt : 85%. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 2,63 (s, 3H, 2- CH_3), 3,25 (d, $J=5,1$, 3H, NHCH_3), 6,52 (de, $J=5,1$, 1H, NHCH_3), 7,29-7,36 et 7,52-7,60 (m, 5H, $\text{C}\equiv\text{C-Ph}$), 8,07 (s, 1H, H^7).

15

2-méthyl-4-(méthylamino)-8-(3-phénylprop-1-ynyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 4b.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **3a** par le composé **3b**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 52%. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 2,59 (s, 3H, 2- CH_3), 3,24 (d, $J=5,1$, 3H, NHCH_3), 3,92 (s, 2H, $\text{C}\equiv\text{C-CH}_2\text{Ph}$), 6,54 (se, 1H, NHCH_3), 7,15-7,45 (m, 5H, Ph), 7,92 (s, 1H, H^7).

20

5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pent-4-ynoate

25 **d'éthyle 4c.**

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **3a** par le composé **3c**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 85%. Pf : 112-115°C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 1,28 (t, $J=7,2$, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,59 (s, 3H, 2- CH_3), 2,62-2,69 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2,76-2,83 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3,23 (d, $J=5,3$, 3H, NHCH_3), 4,18 (q, $J=7,2$, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,50 (se, 1H, NHCH_3), 7,94 (s, 1H, H^7).

30

5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pent-4-ynoate de benzyle 4d.

- 5 En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **3a** par le composé **3d**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 54%. Pf : 134-137°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,59 (s, 3H, 2-CH₃), 2,72 (t, J=8,1, 2H, CH₂CH₂CO₂Bn), 2,83 (t, J=8,1, 2H, CH₂CH₂CO₂Bn), 3,23 (d, J=5,3, 3H, NHCH₃), 5,18 (s, 2H, CO₂CH₂Ph), 6,47 (se, 1H, NHCH₃), 7,32-7,40 (m, 5H, Ph), 7,90 (s, 1H, H⁷).

10

7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}hept-6-ynoate de benzyle 4e.

- En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **3a** par le composé **3e**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 73%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,60-1,73 (m, 2H, C≡C-CH₂CH₂), 1,76-1,89 (m, 2H, CH₂CH₂CO₂Bn), 2,43 (t, J=7,6, 2H, C≡C-CH₂(CH₂)₃), 2,49 (t, J=6,8, 2H, (CH₂)₃CH₂CO₂Bn), 2,59 (s, 3H, 2-CH₃), 3,21 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 5,13 (s, 2H, CO₂CH₂Ph), 6,56 (de, J=5,1, 1H, NHCH₃), 7,35 (s, 5H, CH₂Ph), 7,93 (s, 1H, H⁷).

20

8-[3-(benzyloxy)prop-1-ynyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 4f.

- En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **3a** par le composé **3f**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 50%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,61 (s, 3H, 2-CH₃), 3,23 (d, J=4,9, 3H, NHCH₃), 4,46 (s, 2H, O-CH₂Ph), 4,69 (s, 2H, CH₂OBn), 6,55 (de, J=4,9, 1H, NHCH₃), 7,29-7,53 (m, 5H, O-CH₂Ph), 8,00 (s, 1H, H⁷).

- 30 **8-[5-(benzyloxy)pent-1-ynyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 4g.**

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **3a** par le composé **3g**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 68%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,88-2,01 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂OBn), 2,61 (t, J=7,2, 2H, CH₂CH₂CH₂OBn), 2,60 (s, 3H, 2-CH₃), 3,22 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 3,64 (t, J=6,2, 2H, CH₂CH₂CH₂OBn), 4,55 (s, 2H, O-CH₂Ph), 6,52 (se, 1H, NHCH₃), 7,29-7,42 (m, 5H, O-CH₂Ph), 7,92 (s, 1H, H⁷).

**3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo-[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}prop-2-ynyl
carbamate de *tert*-butyle 4h.**

10

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **3a** par le composé **3h**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 47%. Pf : 135-140°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,47 (s, 9H, CO₂(CH₃)₃), 2,60 (s, 3H, 2-CH₃), 3,23 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 4,21 (d, J=5,3, 2H, CH₂NHBoc), 4,87 (se, 1H, NHBoc), 6,57 (se, 1H, NHCH₃), 7,97 (s, 1H, H⁷).

15

**5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo-[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pent-4-ynyl
carbamate de *tert*-butyle 4i.**

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **3a** par le composé **3i**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 85%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,45 (s, 9H, CO₂(CH₃)₃), 1,82 (quint, 2H, CH₂CH₂CH₂NHBoc), 2,53 (t, J=7,2, 2H, CH₂CH₂CH₂NHBoc), 2,59 (s, 3H, 2-CH₃), 3,22 (d, J=5,3, 3H, NHCH₃), 3,30 (q, 2H, CH₂CH₂CH₂NHBoc), 4,79 (se, 1H, NHBoc), 6,53 (se, 1H, NHCH₃), 7,95 (s, 1H, H⁷).

25

**7-{4-(méthylamino)-2-trifluorométhylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}hept-6-
ynoate de benzyle 4j.**

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **3a** par le composé **3j**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 80%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,65-1,76 (m, 2H, CH₂CH₂(CH₂)₂CO₂Bn), 1,81-1,92 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂CH₂CO₂Bn), 2,45 (t, J=7,2, 2H, CH₂(CH₂)₃CO₂Bn), 2,50 (t, J=7,1, 2H,

30

(CH₂)₃CH₂CO₂Bn), 3,32 (d, J=4,9, 3H, NHCH₃), 5,14 (s, 2H, CO₂CH₂Ph), 6,73 (se, 1H, NHCH₃), 7,35 (s, 5H, Ph), 8,06 (s, 1H, H⁷).

5-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo-[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pent-4-ynyl carbamate de *tert*-butyle 4k.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé 3a par le composé 3k, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 98%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,45 (s, 9H, CO₂(CH₃)₃), 1,83 (quint, 2H, CH₂CH₂CH₂NHBoc), 2,53 (t, J=7,2, 2H, CH₂CH₂CH₂NHBoc), 3,29 (q, 2H, CH₂CH₂CH₂NHBoc), 3,32 (d, J=5,2, 3H, NHCH₃), 4,75 (se, 1H, NHBoc), 6,85 (se, 1H, NHCH₃), 8,08 (s, 1H, H⁷).

2-méthyl-4-(méthylamino)-8-(2-phényléthynyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 5a.

La 2-méthyl-4-(méthylamino)-8-(2-phényléthynyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 4a (115 mg, 0,437 mmol, 1 eq) est dissous dans 100 ml de MeOH ou EtOH (avec éventuellement 10% de CH₂Cl₂ pour favoriser la dissolution) avant d'ajouter le Pd 10% sur C (50 mg, 0,047 mmol, 0,1 eq). Le mélange est hydrogéné à 60 psi pendant 20 h puis filtré sur 1 cm de célite. Le catalyseur est rincé abondamment à l'EtOH, CH₂Cl₂ et AcOEt. Le filtrat est évaporé pour isoler le composé de titre. Rdt : 94%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,57 (s, 3H, 2-CH₃), 3,01 (s, 4H, CH₂CH₂), 3,22 (d, J=4,9, 3H, NHCH₃), 6,41 (se, 1H, NHCH₃), 7,17-7,32 (m, 5H, Ph), 7,61 (s, 1H, H⁷).

2-méthyl-4-(méthylamino)-8-(3-phénylpropyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 5b.

25

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé 4a par le composé 4b, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 81%. Pf : 115-120°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,62-1,73 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂Ph), 2,60 (s, 3H, 2-CH₃), 3,06 (t, J=7,6, 2H, CH₂CH₂CH₂Ph), 3,24 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 3,45 (t, J=7,3, 2H, CH₂CH₂CH₂Ph), 6,55 (se, 1H, NHCH₃), 7,15-7,46 (m, 5H, Ph), 7,88 (s, 1H, H⁷).

30

5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentanoate d'éthyle 5c.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **4a** par le composé **4c**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. Pf : 54-56°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,23 (t, J=7,2, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1,66-1,73 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2,32 (t, 2H, (CH₂)₃CH₂CO₂Et), 2,53 (s, 3H, 2-CH₃), 2,69 (t, 2H, CH₂(CH₂)₃CO₂Et), 3,18 (d, J=5,0, 3H, NHCH₃), 4,10 (q, J=7,2, 2H, CO₂CH₂CH₃), 6,70 (se, 1H, NHCH₃), 7,76 (s, 1H, H⁷). RMN ¹³C (200 MHz, CDCl₃) : 14,1 (CO₂CH₂CH₃), 22,1 (CH₂(CH₂)₃CO₂Et), 24,5 (CH₂CH₂(CH₂)₂CO₂Et), 25,8 (2-CH₃), 27,1 (N-CH₃), 29,7 ((CH₂)₂CH₂CH₂CO₂Et), 34,0 ((CH₂)₃CH₂CO₂Et), 60,1 (CO₂CH₂CH₃), 108,7 (C⁸), 144,6 (C⁷), 145,9 (C⁹), 149,0 (C⁴), 162,4 (C²), 173,6 (CO₂Et).

acide 5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentanoïque 5d.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **4a** par le composé **4d**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 30%. Pf : 126-128°C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 1,45-1,61 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CO₂H), 2,18-2,30 (m, 2H, (CH₂)₃CH₂CO₂H), 2,40 (s, 3H, 2-CH₃), 2,57 (t, 2H, CH₂(CH₂)₃CO₂H), 3,00 (d, J=4,6, 3H, NHCH₃), 7,10 (s, 1H, NHCH₃), 7,96 (s, 1H, H⁷).

acide 7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}heptanoïque 5e.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **4a** par le composé **4e**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 94%. Pf : 160-165°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,35-1,46 (m, 4H, (CH₂)₂(CH₂)₂(CH₂)₂), 1,60-1,73 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 2,36 (t, J=7,3, 2H, (CH₂)₅CH₂CO₂H), 2,57 (s, 3H, 2-CH₃), 2,68 (t, J=7,6, 2H, CH₂(CH₂)₅CO₂H), 3,22 (d, J=4,9, 3H, NHCH₃), 6,75 (se, 1H, NHCH₃), 7,78 (s, 1H, H⁷).

8-[3-(benzyloxy)propyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 5f.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **4a** par le composé **4f**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 90%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,91-2,05 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂OBn), 2,54 (s, 3H, 2-CH₃), 2,78 (t, J=7,5, 2H, CH₂CH₂CH₂OBn), 3,17 (d, J=4,9, 3H, NHCH₃), 3,52 (t, J=6,5, 2H, CH₂CH₂CH₂OBn), 4,50 (s, 2H, O-CH₂Ph), 6,68 (se, 1H, NHCH₃), 7,28-7,37 (m, 5H, O-CH₂Ph), 7,74 (s, 1H, H⁷).

8-[5-(benzyloxy)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 5g.

10 En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **4a** par le composé **4g**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 92%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,42-1,74 (m, 6H, CH₂(CH₂)₃CH₂OBn), 2,56 (s, 3H, 2-CH₃), 2,69 (t, J=7,3, 2H, CH₂(CH₂)₄OBn), 3,21 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 3,48 (t, J=6,5, 2H, (CH₂)₄CH₂OBn), 4,50 (s, 2H, O-CH₂Ph), 6,44 (se, 1H, NHCH₃), 7,30-7,39 (m, 5H, O-CH₂Ph), 7,77 (s, 1H, H⁷).

3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propyl carbamate de *tert*-butyle 5h.

20 En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **4a** par le composé **4h**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 86%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,46 (s, 9H, CO₂(CH₃)₃), 1,78-1,88 (m, J=7,1, 2H, CH₂CH₂CH₂N), 2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 2,73 (t, J=7,1, 2H, CH₂CH₂CH₂N), 3,12 (t, J=5,5, 2H, CH₂CH₂CH₂N), 3,23 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 5,37 (se, 1H, NHBoc), 6,50 (se, 1H, NHCH₃), 7,78 (s, 1H, H⁷).

5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentyl carbamate de *tert*-butyle 5i.

30 En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **4a** par le composé **4i**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,45 (s, 9H, CO₂(CH₃)₃), 1,47-1,56 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,60-1,77 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 2,68 (t, J=7,2, 2H,

$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{N}$), 3,11 (q, 2H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{N}$), 3,23 (d, $J=4,7$, 3H, NHCH_3), 4,52 (se, 1H, NHBoc), 6,44 (se, 1H, NHCH_3), 7,77 (s, 1H, H^7).

acide 7-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}
5 heptanoïque 5j.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé 4a par le composé 4j, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 1,33-1,45 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$), 1,58-1,75 (m, 4H, 10 $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,36 (t, $J=7,5$, 2H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2,75 (t, $J=7,4$, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{H}$), 3,30 (d, $J=5,1$, 3H, NHCH_3), 6,91 (se, 1H, NHCH_3), 7,92 (s, 1H, H^7).

5-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentyl
15 carbamate de *tert*-butyle 5k.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé 4a par le composé 4k, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 1,35-1,45 (m, 2H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 1,44 (s, 9H, $\text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$), 1,47- 20 1,58 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}$), 1,65-1,76 (m, 2H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,75 (t, $J=7,5$, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{N}$), 3,11 (q, 2H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{N}$), 3,30 (d, $J=4,9$, 3H, NHCH_3), 4,51 (se, 1H, NHBoc), 6,77 (se, 1H, NHCH_3), 7,91 (s, 1H, H^7).

Le tableau 1 ci-dessous décrit les composés ainsi synthétisés.

Composés de formule (I) où						N° des composés		
R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	r	n	3	4	5
H	Me	Me	Ph	0	2	3a	4a	5a
				1	3	3b	4b	5b
H	Me	Me	CO ₂ Et	2	4	3c	4c	5c
H	Me	Me	CO ₂ Bn	2	4	3d	4d	
				4	6	3e	4e	
H	Me	Me	CO ₂ H	2	4			5d
				4	6			5e
H	Me	Me	OBn	1	3	3f	4f	5f
				3	5	3g	4g	5g
H	Me	Me	NHBoc	1	3	3h	4h	5h
				3	5	3i	4i	5i
H	Me	CF ₃	CO ₂ Bn	4	6	3j	4j	
H	Me	CF ₃	CO ₂ H	4	6			5j
H	Me	CF ₃	NHBoc	3	5	3k	4k	5k

Tableau 1

5 **EXEMPLE 2 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE I SELON UNE DEUXIÈME VOIE REPRÉSENTÉE À LA FIGURE 2**

2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-carbaldéhyde
6.

10

Le POCl₃ (1,2 ml, 12,5 mmol, 1,5 eq) est ajouté au goutte à goutte dans le DMF (6,4 ml, 83,6 mmol, 10 eq) à 0°C sous argon. Laisser revenir à température ambiante pendant 30 min, puis refroidir à 0°C. La 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine **1a** (2,0 g, 8,36 mmol, 1 eq) est alors ajoutée, puis l'agitation est maintenue pendant 2 h. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C puis hydrolysé par 100 ml de mélange eau-glace. Laisser revenir à température ambiante sous agitation pendant 1 h. Le mélange est neutralisé par une solution saturée en K₂CO₃ puis extrait par 2×100 ml d'AcOEt. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée et évaporée. Le produit brut est trituré dans l'éther pendant 2 h, filtré et rincé à l'éther (recommencer cette dernière étape jusqu'à obtenir une pureté satisfaisante). Rdt : 24%. RMN ¹H (300

15

20

MHz, CDCl₃) : 2,63 (s, 3H, 2-CH₃), 3,77 (s, 3H, N-CH₃), 7,16-7,23 et 7,39-7,47 (m, 5H, N-Ph), 8,09 (s, 1H, H⁷), 10,16 (s, 1H, CHO).

(E)-3-{2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}

5 **prop-2-énoate de méthyle 7a.**

Dans un pillulier sous argon sont introduits la 8-iodo-2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **2a** (300 mg, 0,822 mmol, 1 eq), 0,5 ml de DMF, Pd(OAc)₂ (1,8 mg, 8,22 μmol, 0,01 eq), Bu₃N (0,20 ml, 0,822 mmol, 1 eq) et
10 enfin l'acrylate de méthyle (93 μl, 1,03 mmol, 1,25 eq). Le mélange est irradié au four à micro-onde (puissance < 400 W) pendant 5 min sous agitation (coloration noire qui s'accompagne d'une montée en température et pression). Après refroidissement le mélange est dilué par 40 ml d'eau puis extrait par 2×50 ml d'AcOEt. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée et évaporée. Le produit brut ainsi obtenu est
15 purifié par trituration dans un mélange éther/hexane et isolé par filtration. Rdt : 99%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,60 (s, 3H, 2-CH₃), 3,73 (s, 3H, N-CH₃), 3,77 (s, 3H, CO₂CH₃), 6,62 (d, J=15,9, 1H, CH=CH-CO₂Me), 7,13-7,19 et 7,34-7,45 (m, 5H, N-Ph), 7,77 (d, J=15,9, 1H, CH=CH-CO₂Me), 7,80 (s, 1H, H⁷). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) : 25,8 (2-CH₃), 42,2 (N-CH₃), 51,4 (CO₂CH₃), 104,6 (C⁸), 115,3 (CH=CH-CO₂Me),
20 126,1 (C^{méto}), 127,3 (C^{para}), 129,1 (C^{ortho}), 133,8 (CH=CH-CO₂Me), 144,4 (C⁷), 149,0 (C⁹), 150,1 (C⁴), 164,8 (C²), 168,1 (CO₂Me).

(E)-3-{2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}

25 **prop-2-énoate d'éthyle 7b.**

Un mélange de 2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-carbaldéhyde **6** (160 mg, 0,599 mmol, 1 eq) et de triphénylphosphoranylidène acétate d'éthyle (630 mg, 1,80 mmol, 3 eq) dans 15 ml de toluène est chauffé à reflux pendant 18 h. Après refroidissement le toluène est évaporé, puis le résidu est repris dans 100 ml
30 d'éther, filtré et évaporé. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt 1/hex 2). Rdt : 84%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,33 (t, J=7,1, 3H, O-CH₂CH₃), 2,61 (s, 3H, 2-CH₃), 3,73 (s, 3H, N-CH₃), 4,25 (q, J=7,1, 2H, O-CH₂CH₃),

6,61 (d, $J=16,0$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$), 7,13-7,21 et 7,35-7,44 (m, 5H, N-Ph), 7,77 (d, $J=16,0$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$), 7,82 (s, 1H, H^7).

(E)-3-{2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}

5 **prop-2-énoate de benzyle 7c.**

En remplaçant dans l'exemple 7b le triphénylphosphoranylidène acétate d'éthyle par le triphénylphosphoranylidène acétate de benzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 95%. Pf : 105-107°C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 2,61 (s, 3H, 2-
 10 CH_3), 3,74 (s, 3H, N- CH_3), 5,24 (s, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 6,69 (d, $J=16,0$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Bn}$), 7,15-7,20 et 7,33-7,45 (m, 10H, N-Ph + CH_2Ph), 7,80 (s, 1H, H^7), 7,81 (d, $J=16,0$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Bn}$).

(E)-3-{4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-

15 **triazin-8-yl}prop-2-énoate de méthyle 7d.**

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 7a, mais en remplaçant le composé 2a par le composé 2b, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 90%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3,80 (s, 3H, N- CH_3), 3,82 (s, 3H, CO_2CH_3), 6,65 (d, $J=16,2$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$), 7,21-7,25 et 7,42-7,47 (m, 5H, N-Ph), 7,77 (d, $J=16,2$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$), 7,92 (s, 1H, H^7).

(E)-3-{4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}

prop-2-énoate de méthyle 7e.

25

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 7a, mais en remplaçant le composé 2a par le composé 2c, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 1,05 (t, $J=7,4$, 3H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1,83-1,96 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,81 (t, $J=7,4$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,74 (s, 3H, N- CH_3), 3,79 (s, 3H, CO_2CH_3), 6,65 (d, $J=15,9$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$), 7,15-7,21 et 7,34-7,44 (m, 5H, N-Ph),
 30 7,78 (d, $J=15,9$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$), 7,82 (s, 1H, H^7).

(E)-3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}prop-2-énoate de méthyle 8a.

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 4a, mais en remplaçant le composé 3a par le composé 7a, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 80%. Pf : 173-174°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,60 (s, 3H, 2-CH₃), 3,24 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 3,80 (s, 3H, CO₂CH₃), 6,50 (se, 1H, NHCH₃), 6,71 (d, J=15,9, 1H, CH=CH-CO₂Me), 7,80 (d, J=15,9, 1H, CH=CH-CO₂Me), 8,05 (s, 1H, H⁷). RMN ¹³C (200 MHz, CDCl₃) : 26,1 (2-CH₃), 27,3 (N-CH₃), 51,4 (CO₂CH₃), 105,9 (C⁸), 115,8 (CH=CH-CO₂Me), 133,8 (CH=CH-CO₂Me), 144,9 (C⁷), 147,5 (C⁹), 149,1 (C⁴), 165,9 (C²), 168,1 (CO₂Me).

(E)-3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}prop-2-énoate d'éthyle 8b.

15

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 4a, mais en remplaçant le composé 3a par le composé 7b, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,34 (t, J=7,1, 3H, O-CH₂CH₃), 2,61 (s, 3H, 2-CH₃), 3,24 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 4,26 (q, J=7,1, 2H, O-CH₂CH₃), 6,49 (se, 1H, NHCH₃), 6,69 (d, J=16,0, 1H, CH=CH-CO₂Et), 7,79 (d, J=16,0, 1H, CH=CH-CO₂Et), 8,05 (s, 1H, H⁷).

20

(E)-3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}prop-2-énoate de benzyle 8c.

25

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 4a, mais en remplaçant le composé 3a par le composé 7c, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 90%. Pf : 146-147°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,60 (s, 3H, 2-CH₃), 3,24 (d, J=5,0, 3H, NHCH₃), 5,26 (s, 2H, CO₂CH₂Ph), 6,50 (se, 1H, NHCH₃), 7,76 (d, J=16,0, 1H, CH=CH-CO₂Bn), 7,33-7,47 (m, 5H, CO₂CH₂Ph), 7,83 (d, J=16,0, 1H, CH=CH-CO₂Bn), 8,04 (s, 1H, H⁷).

30

(E)-3-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}prop-2-énoate de méthyle 8d.

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 4a, mais en remplaçant le composé 3a par le composé 7d, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 78%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 3,34 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 3,82 (s, 3H, CO₂CH₃), 6,74 (d, J=16,0, 1H, CH=CH-CO₂Me), 6,83 (se, 1H, NHCH₃), 7,80 (d, J=16,0, 1H, CH=CH-CO₂Me), 8,20 (s, 1H, H⁷).

10 (E)-3-{4-(méthylamino)-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}prop-2-énoate de méthyle 8e.

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 4a, mais en remplaçant le composé 3a par le composé 7e, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 82%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,04 (t, J=7,4, 3H, (CH₂)₂CH₃), 1,83-1,95 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,78 (t, J=7,4, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3,23 (d, J=5,2, 3H, NHCH₃), 3,80 (s, 3H, CO₂CH₃), 6,46 (se, 1H, NHCH₃), 6,73 (d, J=15,8, 1H, CH=CH-CO₂Me), 7,81 (d, J=15,8, 1H, CH=CH-CO₂Me), 8,05 (s, 1H, H⁷).

20 3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propanoate de méthyle 9a.

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 5a, mais en remplaçant le composé 4a par le composé 8a, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 98%. Pf : 123-125°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 2,71 (t, J=7,5, 2H, CH₂CH₂CO₂Me), 3,02 (t, J=7,5, 2H, CH₂CH₂CO₂Me), 3,21 (d, J=5,0, 3H, NHCH₃), 3,67 (s, 3H, CO₂CH₃), 6,51 (se, 1H, NHCH₃), 7,80 (s, 1H, H⁷). RMN ¹³C (200 MHz, CDCl₃) : 18,2 (CH₂CH₂CO₂Me), 25,9 (2-CH₃), 27,2 (N-CH₃), 34,6 (CH₂CH₂CO₂Me), 51,6 (CO₂CH₃), 107,4 (C⁸), 144,9 (C⁷), 146,0 (C⁹), 149,0 (C⁴), 162,8 (C²), 173,4 (CO₂Me).

3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propanoate d'éthyle 9b.

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 5a, mais en remplaçant le composé 4a par le composé 8b, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. Pf : 114-116°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,25 (t, J=7,1, 3H, CO₂CH₂CH₃), 2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 2,69 (t, J=7,3, 2H, CH₂CH₂CO₂Et), 3,02 (t, J=7,3, 2H, CH₂CH₂CO₂Et), 3,21 (d, J=4,9, 3H, NHCH₃), 4,14 (q, J=7,1, 2H, CO₂CH₂CH₃), 6,43 (se, 1H, NHCH₃), 7,81 (s, 1H, H⁷). RMN ¹³C (200 MHz, CDCl₃) : 14,6 (CO₂CH₂CH₃), 18,6 (CH₂CH₂CO₂Et), 26,3 (2-CH₃), 27,6 (N-CH₃), 35,3 (CH₂CH₂CO₂Et), 60,8 (CO₂CH₂CH₃), 107,9 (C⁸), 145,3 (C⁷), 146,5 (C⁹), 149,4 (C⁴), 163,1 (C²).

10

acide 3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propanoïque 9c.

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 5a, mais en remplaçant le composé 4a par le composé 8c, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. Pf : 186-191°C. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) : 2,41 (s, 3H, 2-CH₃), 2,58 (t, J=7,3, 2H, CH₂CH₂CO₂H), 2,82 (t, J=7,3, 2H, CH₂CH₂CO₂H), 3,01 (d, J=4,7, 3H, NHCH₃), 7,96 (s, 1H, H⁷), 8,54 (de, J=4,7, 1H, NHCH₃), 12,12 (se, 1H, CO₂H). RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-*d*₆) : 18,3 (CH₂CH₂CO₂H), 26,0 (2-CH₃), 27,4 (N-CH₃), 34,5 (CH₂CH₂CO₂H), 106,9 (C⁸), 144,8 (C⁷), 146,2 (C⁹), 149,1 (C⁴), 162,0 (C²), 174,2 (CO₂H).

20

3-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propanoate de méthyle 9d.

25

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 5a, mais en remplaçant le composé 4a par le composé 8d, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,75 (t, J=7,2, 2H, CH₂CH₂CO₂Me), 3,09 (t, J=7,3, 2H, CH₂CH₂CO₂Me), 3,30 (d, J=4,5, 3H, NHCH₃), 3,68 (s, 3H, CO₂CH₃), 6,74 (se, 1H, NHCH₃), 7,96 (s, 1H, H⁷).

30

3-{4-(méthylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl} propanoate de méthyle 9e.

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 5a, mais en remplaçant le composé 4a par le composé 8e, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 97%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,02 (t, J=7,5, 3H, (CH₂)₂CH₃), 1,80-1,92 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,71 et 2,74 (t, 2×2H, CH₂CH₂CH₃ + CH₂CH₂CO₂Me), 3,03 (t, J=7,4, 2H, CH₂CH₂CO₂Me), 3,21 (d, J=5,3, 3H, NHCH₃), 3,68 (s, 3H, CO₂CH₃), 6,42 (se, 1H, NHCH₃), 7,80 (s, 1H, H⁷).

Le tableau 2 ci-dessous décrit les composés ainsi synthétisés.

10

Composés de formule (I) avec n = 2 où				N° des composés		
R ₁	R ₂	R ₃	R ₈	7	8	9
H	Me	Me	Me	7a	8a	9a
H	Me	Me	Et	7b	8b	9b
H	Me	Me	Bn	7c	8c	
H	Me	Me	H			9c
H	Me	CF ₃	Me	7d	8d	9d
H	Me	n-Pr	Me	7e	8e	9e

Tableau 2

EXEMPLE 3 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE I SELON UNE TROISIÈME VOIE REPRÉSENTÉE À LA FIGURE 3

***N*-méthyl-3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}**

5 propamide 10a.

L'acide 3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propanoïque **9c** (50 mg, 0,213 mmol, 1 eq) est dissous dans 4 ml de CH₂Cl₂ (stabilisé par amylène) sous argon, puis la méthylamine 2M dans le THF (0,21 ml, 0,425 mmol, 2 eq), la Et₃N (29 µl, 0,213 mmol, 1 eq) et le BOP (141 mg, 0,319 mmol, 1,5 eq) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 h. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris dans un mélange eau-AcOEt. Le mélange est extrait par 2×50 ml d'AcOEt. La phase organique est lavée par des solutions saturées en NaHCO₃ puis NaCl, séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt 4/CH₂Cl₂ 5/EtOH 1). Rdt : 66%. Pf : 114-117°C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 2,38 (t, 2H, CH₂CH₂CO), 2,40 (s, 3H, 2-CH₃), 2,56 (d, 3H, CONHCH₃), 2,82 (t, 2H, CH₂CH₂CO), 3,01 (d, J=4,7, 3H, NHCH₃), 7,74 (se, 1H, CONHCH₃), 7,89 (s, 1H, H⁷), 8,50 (se, 1H, NHCH₃). RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 18,8 (CH₂CH₂CO), 25,9 (2-CH₃), 27,4 (N-CH₃), 36,2 (CH₂CH₂CO), 37,2 (CONHCH₃), 144,8 (C⁷).
20

***N*-méthyl-7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}heptamide 10b.**

25 En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **9c** par le composé **5e**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 90%. Pf : 169-172°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,34-1,43 (m, 4H, (CH₂)₂(CH₂)₂(CH₂)₂), 1,61-1,71 (m, 4H, CH₂CH₂(CH₂)₂CH₂CH₂), 2,17 (t, J=7,5, 2H, (CH₂)₅CH₂CO), 2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 2,67 (t, J=7,1, 2H, CH₂(CH₂)₅CO), 2,81 (d, J=4,9, 3H, CONHCH₃), 3,22 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 5,57 (se, 1H, CONHCH₃), 6,42 (se, 1H, NHCH₃), 7,77 (s, 1H, H⁷).
30

***N*-benzyl-7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}heptamide 10c.**

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **9c** par le composé **5e** et la méthylamine par la benzylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 74%. Pf : 128-130°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,37-1,43 (m, 4H, (CH₂)₂(CH₂)₂(CH₂)₂), 1,52-1,63 (m, 4H, CH₂CH₂(CH₂)₂CH₂CH₂), 2,22 (t, J=7,5, 2H, (CH₂)₅CH₂CO), 2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 2,66 (t, J=7,5, 2H, CH₂(CH₂)₅CO), 3,22 (d, J=4,4, 3H, NHCH₃), 4,45 (d, J=5,6, 2H, CH₂Ph), 5,83 (se, 1H, CONHBn), 6,42 (se, 1H, NHCH₃), 7,25-7,36 (m, 5H, CH₂Ph), 7,77 (s, 1H, H⁷).

***N,N*-diéthyl-7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}heptamide 10d.**

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **9c** par le composé **5e** et la méthylamine par la diéthylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,10 et 1,16 (t, 2×3H, N(CH₂CH₃)₂), 1,32-1,46 (m, 4H, (CH₂)₂(CH₂)₂(CH₂)₂), 1,56-1,70 (m, 4H, CH₂CH₂(CH₂)₂CH₂CH₂), 2,28 (t, J=7,5, 2H, (CH₂)₅CH₂CO), 2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 2,67 (t, J=7,6, 2H, CH₂(CH₂)₅CO), 3,21 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 3,33 (q, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 6,45 (se, 1H, NHCH₃), 7,76 (s, 1H, H⁷).

1-(4-hydroxypipéridin-1-yl)-7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}heptan-1-one 10e.

25

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **9c** par le composé **5e** et la méthylamine par la 4-hydroxypipéridine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 70%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,36-1,43 (m, 4H, (CH₂)₂(CH₂)₂(CH₂)₂), 1,42-1,52 et 1,82-1,93 (m, 4H, H³ + H⁵ pipéridine), 1,59-1,68 (m, 4H, CH₂CH₂(CH₂)₂CH₂CH₂), 2,31 (t, 2H, (CH₂)₅CH₂CO), 2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 2,61-2,69 et 3,10-3,16 (m, 2×2H, H² + H⁶ pipéridine), 2,68 (t, 2H, CH₂(CH₂)₅CO), 3,21 (d,

30

$J=4,9$, 3H, NHCH_3), 3,67-3,78 (m, 1H, H^4 pipéridine), 6,42 (se, 1H, NHCH_3), 7,76 (s, 1H, H^7).

N,N-diméthyl-7-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl} heptamide 10f.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé 9c par le composé 5j et la méthylamine par la diméthylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 92%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 1,36-1,44 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$), 1,62-1,74 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,31 (t, $J=7,5$, 2H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{CO}$), 2,74 (t, $J=7,6$, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CO}$), 2,94 et 3,00 (s, $2 \times 3\text{H}$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,30 (d, $J=5,0$, 3H, NHCH_3), 6,71 (se, 1H, NHCH_3), 7,92 (s, 1H, H^7).

Le tableau 3 ci-dessous décrit les composés ainsi synthétisés.

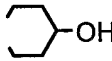
Composés de formule (I) où						N° des composés
R_1	R_2	R_3	R''	R'''	n	10
H	Me	Me	H	Me	2	10a
H	Me	Me	H	Me	6	10b
H	Me	Me	H	Bn	6	10c
H	Me	Me	Et	Et	6	10d
H	Me	Me	 -OH		6	10e
H	Me	CF_3	Me	Me	6	10f

Tableau 3

EXEMPLE 4 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE I SELON UNE QUATRIÈME VOIE REPRÉSENTÉE À LA FIGURE 4

N-hydroxy-3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl} propamide 11a.

Le chlorhydrate d'hydroxylamine (177 mg, 2,54 mmol, 7 eq) est dissous dans 1,6 ml de MeOH puis une solution de KOH 4M dans le MeOH (1,0 ml, 4,00 mmol, 11 eq) est ajoutée au goutte à goutte. Après 30 min d'agitation à 0°C, la suspension est filtrée dans
5 une solution de 3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propanoate d'éthyle **9b** (96 mg, 0,364 mmol, 1 eq) dans 1,0 ml de MeOH. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h puis le solvant est évaporé. Le solide est dissous dans 4 ml d'eau puis quelques gouttes d'AcOH sont ajoutées jusqu'à pH=6-7. Le précipité qui se forme lentement est filtré puis purifié par
10 trituration dans l'éther. Rdt : 71%. Pf : 189-192°C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 2,30 (t, J=7,5, 2H, CH₂CH₂CO), 2,41 (s, 3H, 2-CH₃), 2,82 (t, J=7,5, 2H, CH₂CH₂CO), 3,01 (d, J=4,7, 3H, NHCH₃), 7,92 (s, 1H, H⁷), 8,52 (de, J=4,7, 1H, NHCH₃), 8,71 (se, 1H, CONHOH), 10,38 (s, 1H, CONHOH). RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 19,4 (CH₂CH₂CO), 26,7 (2-CH₃), 28,1 (N-CH₃), 33,9 (CH₂CH₂CO), 107,8 (C⁸), 145,5 (C⁷),
15 146,9 (C⁹), 149,8 (C⁴), 162,6 (C²), 169,4 (CONHOH).

***N*-hydroxy-5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}
pentamide 11b.**

20 En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **9b** par le composé **5c**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 80%. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) : 1,48-1,64 (m, 4H, CH₂(CH₂)₂CH₂CO), 1,99 (t, J=6,0, 2H, (CH₂)₃CH₂CO), 2,41 (s, 3H, 2-CH₃), 2,55 (t, 2H, CH₂(CH₂)₃CO), 3,01 (d, J=4,6, 3H, NHCH₃), 7,95 (s, 1H, H⁷), 8,52 (de, J=4,6, 1H, NHCH₃), 8,70 (se, 1H, CONHOH),
25 10,37 (s, 1H, CONHOH). RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-*d*₆) : 22,2 (CH₂(CH₂)₃CO), 25,2 (CH₂CH₂(CH₂)₂CO), 26,0 (2-CH₃), 27,4 (N-CH₃), 29,9 ((CH₂)₂CH₂CH₂CO), 32,4 ((CH₂)₃CH₂CO), 108,1 (C⁸), 144,8 (C⁷), 146,1 (C⁹), 149,1 (C⁴), 161,8 (C²), 169,4 (CONHOH).

30 ***N*-hydroxy-3-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl} propamide 11c.**

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **9b** par le composé **9d**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 63%. RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) : 2,34 (t, J=7,4, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,91 (t, J=7,3, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3,08 (s, 3H, NHCH_3), 8,11 (s, 1H, H^7), 9,80 (se, 2H, CONHOH).

5

N-hydroxy-3-{4-(méthylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl} propamide 11d.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **9b** par le composé **9e**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 70%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : 0,94 (t, J=7,5, 3H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1,70-1,82 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,28 (t, J=7,5, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,61 (t, J=7,5, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,79 (t, J=7,5, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3,00 (s, 3H, NHCH_3), 7,91 (s, 1H, H^7), 8,50 (se, 2H, NHCH_3 + CONHOH).

15

Le tableau 4 ci-dessous décrit les composés ainsi synthétisés.

Composés de formule (I) où					N° des composés
R_1	R_2	R_3	R_4	n	11
H	Me	Me	CONHOH	2	11a
H	Me	Me	CONHOH	4	11b
H	Me	CF_3	CONHOH	2	11c
H	Me	<i>n</i> -Pr	CONHOH	2	11d

Tableau 4

20

EXEMPLE 5 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE I SELON UNE CINQUIÈME VOIE REPRÉSENTÉE À LA FIGURE 5

{2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl)méthanol

5 12.

L'hydruure NaBH₄ (85 mg, 2,24 mmol, 5 eq) est ajouté à une suspension de 2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-carbaldéhyde **6** (120 mg, 0,449 mmol, 1 eq) dans 10 ml d'EtOH. Le mélange est agité à température ambiante pendant 18 h, hydrolysé par 60 ml d'eau et extrait par 2×80 ml d'AcOEt. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée et évaporée pour isoler le produit titre. Rdt : 99%. Pf : 182-184°C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 2,45 (s, 3H, 2-CH₃), 3,66 (s, 3H, N-CH₃), 4,48 (d, J=3,5, 2H, CH₂OH), 4,85 (t, J=3,5, 1H, CH₂OH), 7,22-7,41 (m, 5H, N-Ph), 7,80 (s, 1H, H⁷).

15

{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl)méthanol 13a.

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple **4a**, mais en remplaçant le composé **3a** par le composé **12**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 86%. Pf : 186-187°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,56 (s, 3H, 2-CH₃), 3,23 (d, J=5,0, 3H, NHCH₃), 4,83 (s, 2H, CH₂OH), 6,48 (se, 1H, NHCH₃), 7,95 (s, 1H, H⁷). RMN ¹³C (200 MHz, CDCl₃) : 26,3 (2-CH₃), 27,6 (N-CH₃), 54,9 (CH₂OH), 109,1 (C⁸), 145,2 (C⁷).

25 **3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propan-1-ol 13b.**

La 8-[3-(benzyloxy)propyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **5f** (600 mg, 1,95 mmol, 1 eq) est dissous dans 150 ml de MeOH ou EtOH avant d'ajouter 20 ml d'une solution d'HCl 37% et le Pd 10% sur C (208 mg, 0,195 mmol, 0,1 eq). Le mélange est hydrogéné à 60 psi pendant 24 h puis filtré sur 1 cm de célite. Le catalyseur est rincé abondamment à l'EtOH, CH₂Cl₂ et AcOEt. Le filtrat est évaporé puis le résidu est repris dans 100 ml d'une solution saturée en NaHCO₃. Le mélange est extrait par

30

2×100 ml d'AcOEt, puis la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée et évaporée pour isoler le produit titre. Rdt : 35%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,81 (m, J=5,9, J'=6,8, 2H, CH₂CH₂CH₂OH), 2,54 (s, 3H, 2-CH₃), 2,83 (t, J=6,8, 2H, CH₂CH₂CH₂OH), 3,23 (d, J=5,0, 3H, NHCH₃), 3,55 (t, J=5,9, 2H, CH₂CH₂CH₂OH),
 5 6,50 (se, 1H, NHCH₃), 7,78 (s, 1H, H⁷).

5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentan-1-ol 13c.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **5f** par le
 10 composé **5g**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 94%. Pf : 122-125°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,41-1,50 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂OH), 1,66-1,74 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH), 2,56 (s, 3H, 2-CH₃), 2,71 (t, J=7,5, 2H, CH₂(CH₂)₄OH), 3,22 (d, J=5,3, 3H, NHCH₃), 3,66 (t, J=6,4, 2H, (CH₂)₄CH₂OH), 6,42 (se, 1H, NHCH₃),
 15 7,78 (s, 1H, H⁷).

Le tableau 5 ci-dessous décrit les composés ainsi synthétisés.

Composés de formule (I) où					N° des composés
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	13
H	Me	Me	OH	1	13a
H	Me	Me	OH	3	13b
H	Me	Me	OH	5	13c

Tableau 5

EXEMPLE 6 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE I SELON UNE SIXIÈME VOIE REPRÉSENTÉE À LA FIGURE 6

{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}méthyl phosphate de dibenzyle 14a.

25

Le {2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}méthanol **13a** (80 mg, 0,414 mmol, 1 eq) est dissous dans 10 ml de THF anhydre sous argon. Le mélange est refroidi à -40°C puis une solution de tBuOK 1M dans le THF (0,50 ml, 0,497 mmol, 1,2

eq) est ajoutée au goutte à goutte. Après 5 min d'agitation, le pyrophosphate de tétrabenzyle (268 mg, 0,497 mmol, 1,2 eq) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à -40°C pendant 30 min puis hydrolysé par 40 ml d'eau. Le mélange est extrait par 2×50 ml d'AcOEt. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt 4/CH₂Cl₂ 5/EtOH 1) pour isoler le produit titre. Rdt : 53%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 3,22 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 4,81 (s, 2H, CH₂O), 5,01 et 5,05 (s, 2×2H, 2×OCH₂Ph), 6,55 (se, 1H, NHCH₃), 7,35 (s, 10H, 2×OCH₂Ph), 7,74 (s, 1H, H⁷).

10 **3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propyl phosphate de dibenzyle 14b.**

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé 13a par le composé 13b, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 40%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,94-2,07 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂O), 2,52 (s, 3H, 2-CH₃), 2,73 (t, J=7,4, 2H, CH₂(CH₂)₂O), 3,20 (d, J=4,9, 3H, NHCH₃), 4,04 (t, J=6,6, 2H, (CH₂)₂CH₂O), 5,03 et 5,07 (s, 2×2H, 2×OCH₂Ph), 6,59 (se, 1H, NHCH₃), 7,34 (s, 10H, 2×OCH₂Ph), 7,72 (s, 1H, H⁷).

20 **5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentyl phosphate de dibenzyle 14c.**

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé 13a par le composé 13c, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 52%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,35-1,46 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂O), 1,58-1,72 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O), 2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 2,66 (t, J=7,4, 2H, CH₂(CH₂)₄O), 3,21 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 3,99 (t, J=6,6, 2H, (CH₂)₄CH₂O), 5,01 et 5,05 (s, 2×2H, 2×OCH₂Ph), 6,43 (se, 1H, NHCH₃), 7,34 (s, 10H, 2×OCH₂Ph), 7,75 (s, 1H, H⁷).

30 **{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}méthyl phosphate 15a.**

Le {2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}méthyl phosphate de dibenzyle **14a** (100 mg, 0,221 mmol, 1 eq) est dissous dans 80 ml de MeOH (avec éventuellement 10% de CH₂Cl₂ pour favoriser la dissolution). Le Pd 10% sur C (20 mg, 0,019 mmol, 0,08 eq) est ajouté puis le mélange est hydrogéné à 60 psi pendant 20 h. La suspension est filtrée sur papier filtre puis le catalyseur est rincé abondamment au MeOH. Le filtrat est alors filtré sur filtre milli-pore pour retenir les particules les plus fines. Le filtrat est évaporé puis le solide est trituré dans l'éther et filtré pour isoler le produit titre. Rdt : 71%. Pf : 85-90°C (décomposition). RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) : 2,34 (s, 3H, 2-CH₃), 2,98 (s, 3H, NHCH₃), 4,50 (s, 2H, CH₂O), 8,07 (s, 1H, H⁷), 8,60 (se, 1H, NHCH₃).

3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propyl phosphate **15b.**

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **14a** par le composé **14b**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. Pf : 52-55°C (décomposition). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 1,82-1,94 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂O), 2,40 (s, 3H, 2-CH₃), 2,63 (t, J=7,4, 2H, CH₂(CH₂)₂O), 3,01 (d, J=4,2, 3H, NHCH₃), 3,80 (t, J=6,4, 2H, (CH₂)₂CH₂O), 7,97 (s, 1H, H⁷), 8,50 (de, J=4,2, 1H, NHCH₃).

5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentyl phosphate **15c.**

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **14a** par le composé **14c**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 72%. Pf : 210-213°C (décomposition). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 1,32-1,41 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂O), 1,56-1,68 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O), 2,41 (s, 3H, 2-CH₃), 2,56 (t, J=7,5, 2H, CH₂(CH₂)₄O), 3,01 (d, J=4,7, 3H, NHCH₃), 3,82 (t, J=6,8, 2H, (CH₂)₄CH₂O), 7,96 (s, 1H, H⁷), 8,50 (de, J=4,7, 1H, NHCH₃).

Le tableau 6 ci-dessous décrit les composés ainsi synthétisés.

Composés de formule (I) où				N° des composés	
R ₁	R ₂	R ₃	n	14	15
H	Me	Me	1	14a	15a
H	Me	Me	3	14b	15b
H	Me	Me	5	14c	15c

tableau 6

EXEMPLE 7 : SYNTHESE DES COMPOSES DE FORMULE I SELON UNE SEPTIEME VOIE REPRESENTEE A LA FIGURE 7

8-(3-aminopropyl)-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (chlorhydrate) 16a.

- 10 Le 3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propyl carbamate de *tert*-butyle **5h** (900 mg, 2,84 mmol) est dissous dans 5 ml d'EtOH puis 2 ml d'une solution aqueuse d'HCl à 37% sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 h puis évaporé. Le mélange est repris dans 10 ml d'EtOH puis évaporé. Cette dernière opération est répétée 2 fois. Le chlorhydrate qui cristallise lentement est trituré
- 15 dans l'éther puis filtré. Le solide est séché sous vide pendant 12 h (pompe à palette, vide : 10⁻² mbar) pour isoler le produit titre. Rdt : 84%. Pf : 250-255°C (décomposition du chlorhydrate). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 1,84-1,96 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂NH₂), 2,52 (s, 3H, 2-CH₃), 2,74 (t, J=7,4, 2H, CH₂(CH₂)₂NH₂), 2,78-2,86 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂NH₂), 3,07 (d, J=5,0, 3H, NHCH₃), 7,97 (se, 1H, NHCH₃), 8,10 (s,
- 20 1H, H⁷), 9,14 (se, NH₂.HCl).

8-(5-aminopentyl)-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (chlorhydrate) 16b.

- 25 En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **5h** par le composé **5i**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 90%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 1,30-1,41 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂NH₂), 1,55-1,68 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 2,57 (s, 3H, 2-CH₃), 2,69 (t, J=7,2, 2H, CH₂(CH₂)₄NH₂),

2,77 (t, 2H, (CH₂)₄CH₂NH₂), 3,10 (d, J=4,5, 3H, NHCH₃), 8,00 (se, 3H, NH₂.HCl), 8,16 (s, 1H, H⁷), 9,57 (se, 1H, NHCH₃).

5 **8-(5-aminopentyl)-4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (chlorhydrate) 16c.**

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **5h** par le composé **5k**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 1,30-1,42 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂NH₂), 1,54-1,72 (m, 4H,
10 CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂), 2,66 (t, J=7,5, 2H, CH₂(CH₂)₄NH₂), 2,71-2,82 (m, 2H, (CH₂)₄CH₂NH₂), 3,08 (d, J=4,7, 3H, NHCH₃), 7,99 (se, 3H, NH₂.HCl), 8,24 (s, 1H, H⁷), 9,26 (se, 1H, NHCH₃).

15 **2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[3-(méthylsulfonyloxy)propyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 17a.**

Le 3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propan-1-ol **13b**. (650 mg, 2,93 mmol, 1 eq) est dissous dans 50 ml de CH₂Cl₂ anhydre puis Et₃N (0,41 ml, 2,93 mmol, 1 eq) et MsCl (0,34 ml, 4,39 mmol, 1,5 eq) sont ajoutés à 0°C sous
20 atmosphère inerte. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h en laissant la température revenir à l'ambiante. Le mélange est hydrolysé par 30 ml d'eau puis extrait par 2×100 ml de CH₂Cl₂. La phase organique est lavée par des solutions saturées en NaHCO₃ puis NaCl, séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée et évaporée. Le solide ainsi obtenu est séché sous vide et utilisé sans purification particulière. Rdt : 99%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,10-2,21 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂OMs), 2,57 (s, 3H, 2-CH₃), 2,86 (t, 2H, CH₂(CH₂)₂OMs), 3,04 (s, 3H, SO₂CH₃), 3,23 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 4,28 (t, 2H, (CH₂)₂CH₂OMs), 6,58 (se, 1H, NHCH₃), 7,81 (s, 1H, H⁷).
25

30 **2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(méthylsulfonyloxy)pentyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 17b.**

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **13b** par le composé **13c**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 99%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 1,40-1,52 (m, 2H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMs}$), 1,67-1,78 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{OMs}$), 1,78-1,87 (m, 2H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMs}$), 2,57 (s, 3H, 2- CH_3), 2,71 (t, $J=7,6$, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{OMs}$), 3,00 (s, 3H, SO_2CH_3), 3,23 (d, $J=5,0$, 3H, NHCH_3), 4,23 (t, $J=6,5$, 2H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OMs}$), 6,44 (se, 1H, NHCH_3), 7,78 (s, 1H, H^7).

2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[3-(pipéridin-1-yl)propyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 18a.

10

La 2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[3-(méthylsulfonyloxy)propyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **17a** (90 mg, 0,300 mmol, 1 eq) est dissous dans 4 ml de CH_3CN . La pipéridine (89 μl , 0,900 mmol, 3 eq) est ajoutée puis le mélange est chauffé à 60°C sous agitation pendant 16 h. Le solvant est évaporé, puis le résidu est repris dans l'éther ou AcOEt . Les sels formés (sulfonates d'ammonium) sont éliminés par lavage à l'eau ou par filtration lorsque ceux-ci précipitent. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre, filtrée et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt 4/ CH_2Cl_2 5/ EtOH 1) pour isoler le produit titre. Le produit peut être cristallisé sous forme de chlorhydrate. Rdt : 66%. Pf : $210-220^\circ\text{C}$ (décomposition du chlorhydrate). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 1,28-1,45 (m, 2H, H^4 pipéridine), 1,72-1,85 (m, 4H, $\text{H}^3 + \text{H}^5$ pipéridine), 2,00-2,13 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,52 (s, 3H, 2- CH_3), 2,72 (t, $J=7,3$, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 2,79-2,81 (m, 2H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,07 (d, $J=4,5$, 3H, NHCH_3), 2,99-3,05 et 3,37-3,45 (m, 4H, $\text{H}^2 + \text{H}^6$ pipéridine), 8,13 (s, 1H, H^7), 9,15 (se, 1H, NHCH_3), 10,02 (se, chlorhydrate).

25

8-[5-(benzylamino)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 18b.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **17a** par le composé **17b** et la pipéridine par la benzylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 79%. Pf : $137-140^\circ\text{C}$. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 1,30-1,41 (m, 2H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 1,58-1,63 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,46 (s, 3H, 2- CH_3), 2,62 (t, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{N}$), 2,88 (t, 2H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{N}$), 3,04 (d, $J=4,5$, 3H,

NHCH₃), 4,04 (d, J=5,7, 2H, NHCH₂Ph), 7,40-7,52 (m, 5H, NHCH₂Ph), 8,04 (s, 1H, H⁷), 8,33 (se, 1H, NHCH₃), 9,12 (se, chlorhydrate).

5 **2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(phénéthylamino)pentyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 18c.**

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **17a** par le composé **17b** et la pipéridine par la phénéthylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 92%. Pf : 160-170°C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 1,51-1,62 (m, 10 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,68-1,80 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 1,98-2,07 (m, 2H, NHCH₂CH₂Ph), 2,87 (s, 3H, 2-CH₃), 2,94 (t, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 3,11-3,19 (m, 2H, (CH₂)₄CH₂N), 3,22-3,34 (m, 2H, NHCH₂CH₂Ph), 3,38 (d, J=4,2, 3H, NHCH₃), 7,20-7,32 (m, 5H, Ph), 7,93 (s, 1H, H⁷), 8,47 (se, 1H, NHCH₃), 9,72 (se, chlorhydrate).

15 **8-{5-[2-(diméthylamino)éthylamino]pentyl}-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 18d.**

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **17a** par le composé **17b** et la pipéridine par la (diméthylamino)éthylamine, on obtient de la 20 même manière le produit titre. Rdt : 54%. Pf : 140-150°C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 1,33-1,45 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,58-1,76 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 2,52 (s, 3H, 2-CH₃), 2,66 (t, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 2,84 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,95 (m, 2H, (CH₂)₄CH₂N), 3,08 (d, J=4,5, 3H, NHCH₃), 3,34-3,49 (m, 4H, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂), 8,12 (s, 1H, H⁷), 9,40 (se, 1H, NHCH₃), 10,92 (se, chlorhydrate).

25

8-[5-(diéthylamino)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 18e.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **17a** par le composé **17b** et la pipéridine par la diéthylamine, on obtient de la même manière le 30 produit titre. Rdt : 69%. Pf : 165-170°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, forme neutre) : 1,16 (t, J=7,2, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1,30-1,44 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,55-1,74 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 2,54 (s, 3H, 2-CH₃), 2,60 (t, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 2,71 (t,

2H, (CH₂)₄CH₂N), 2,75 (q, J=7,2, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 3,21 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 6,51 (se, 1H, NHCH₃), 7,76 (s, 1H, H⁷). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, chlorhydrate) : 1,21 (t, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1,30-1,41 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,60-1,76 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 2,57 (s, 3H, 2-CH₃), 2,72 (t, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 2,97 (t, 2H, (CH₂)₄CH₂N), 3,09 (d, 3H, NHCH₃), 8,15 (s, 1H, H⁷), 9,54 (se, 1H, NHCH₃), 10,34 (se, chlorhydrate).

8-{5-(1,3,4-trihydroisoquinolin-2-yl)pentyl}-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo [1,5-a]-1,3,5-triazine 18f.

10

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **17a** par le composé **17b** et la pipéridine par la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 90%. Pf : 115-117°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,39-1,51 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,61-1,76 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 2,54 (t, 2H, H⁴ isoquinoline), 2,56 (s, 3H, 2-CH₃), 2,70 (t, J=7,6, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 2,77 (t, 2H, H³ isoquinoline), 2,92 (t, J=5,7, 2H, (CH₂)₄CH₂N), 3,22 (d, J=4,9, 3H, NHCH₃), 3,66 (s, 2H, H¹ isoquinoline), 6,43 (se, 1H, NHCH₃), 7,05-7,18 (m, 4H, aromatiques), 7,79 (s, 1H, H⁷).

8-[5-(4-hydroxypipéridin-1-yl)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 18g.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **17a** par le composé **17b** et la pipéridine par la 4-hydroxypipéridine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 98%. Pf : 118-120°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,31-1,45 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,48-1,75 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 1,83-1,96 (m, 4H, H³ + H⁵ pipéridine), 2,31 (t, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 2,67 (t, 2H, (CH₂)₄CH₂N), 2,69-2,81 et 3,04-3,16 (m, 2×2H, H² + H⁶ pipéridine), 3,21 (s, 3H, NHCH₃), 3,62-3,76 (m, 1H, H⁴ pipéridine), 6,49 (se, 1H, NHCH₃), 7,77 (s, 1H, H⁷).

30

2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(pipérazin-1-yl)pentyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 18h.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **17a** par le composé **17b** et la pipéridine par la pipérazine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 76%. Pf : 170-180°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, forme neutre) :

5 1,31-1,43 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,46-1,59 (m, 2H, CH₂CH₂(CH₂)₃N), 1,62-1,73 (m, 2H, (CH₂)₃CH₂CH₂N), 1,84-1,99 (m, 4H, H² + H⁶ pipérazine), 2,31 (t, J=7,5, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 2,41 et 2,90 (t, J=4,9, 2×2H, H³ + H⁵ pipérazine), 2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 2,68 (t, J=7,5, 2H, (CH₂)₄CH₂N), 3,21 (d, J=4,9, 3H, NHCH₃), 6,44 (se, 1H, NHCH₃), 7,77 (s, 1H, H⁷).

10

2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)pentyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 18i.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **17a** par le composé **17b** et la pipéridine par la *N*-méthylpipérazine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 98%. Pf : 79-82°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,32-1,44 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,50-1,73 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 2,29 (s, 3H, N-CH₃ pipérazine), 2,34 (t, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 2,42-2,54 (m, 8H, H² + H³ + H⁵ + H⁶ pipérazine), 2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 2,68 (t, J=7,6, 2H, (CH₂)₄CH₂N), 3,22 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 6,42 (se, 1H, NHCH₃), 7,77 (s, 1H, H⁷).

15

20

2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(4-phénylpipérazin-1-yl)pentyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 18j.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **17a** par le composé **17b** et la pipéridine par la *N*-phénylpipérazine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 75%. Pf : 87-91°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,36-1,48 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,54-1,63 (m, 2H, CH₂CH₂(CH₂)₃N), 1,64-1,77 (m, 2H, (CH₂)₃CH₂CH₂N), 2,40 (t, J=7,6, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 2,56 (s, 3H, 2-CH₃), 2,61 (t, 4H, H² + H⁶ pipérazine), 2,70 (t, J=7,5, 2H, (CH₂)₄CH₂N), 3,20 (t, 4H, H³ + H⁵ pipérazine), 3,22 (d, J=5,2, 3H, NHCH₃), 6,43 (se, 1H, NHCH₃), 6,82-6,98 et 7,23-7,31 (m, 3H et 2H, N-Ph), 7,79 (s, 1H, H⁷).

25

30

2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 19.

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 4a, mais en remplaçant le composé 3a par le composé 1a, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 77%. Pf : 173-175°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,56 (s, 3H, 2-CH₃), 3,23 (d, J=4,9, 3H, NHCH₃), 6,30 (d, J=2,2, 1H, H⁸), 6,54 (se, 1H, NHCH₃), 7,92 (d, J=2,2, 1H, H⁷).

8-[(diméthylamino)méthyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 20a.

Un mélange de 2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 19 (100 mg, 0,613 mmol, 1 eq), de chlorhydrate de diméthylamine (115 mg, 1,41 mmol, 2,3 eq) et de paraformaldéhyde (42 mg, 1,41 mmol, 2,3 eq) dans 4 ml d'EtOH est chauffé à reflux pendant 24 h. Après refroidissement, le mélange est évaporé puis le résidu est repris dans 20 ml d'eau (pH=4-5). Le mélange est neutralisé par une solution saturée en NaHCO₃ puis extrait par 2x50 ml d'AcOEt. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée et évaporée pour isoler le produit titre. Le produit peut être cristallisé sous forme de chlorhydrate. Rdt : 33%. Pf : 239-244°C (décomposition du chlorhydrate). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, forme neutre) : 2,28 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,56 (s, 3H, 2-CH₃), 3,22 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 3,59 (s, 2H, CH₂N), 6,49 (se, 1H, NHCH₃), 7,92 (s, 1H, H⁷). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, chlorhydrate) : 2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 2,71 et 2,73 (s, 2x3H, N(CH₃)₂), 3,10 (d, J=4,7, 3H, NHCH₃), 4,43 (s, 2H, CH₂N), 8,40 (s, 1H, H⁷), 9,51 (se, 1H, NHCH₃), 11,12 (se, chlorhydrate).

25

2-méthyl-4-(méthylamino)-8-(morpholin-4-ylméthyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 20b.

En remplaçant dans l'exemple 20a le chlorhydrate de diméthylamine par le chlorhydrate de morpholine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 62%. Pf : 230-240°C (décomposition du chlorhydrate). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, forme neutre) : 2,49 (t, J=4,7, 4H, H² + H⁶), 2,52 (s, 3H, 2-CH₃), 3,18 (d, J=5,3, 3H, NHCH₃), 3,64 (s,

30

2H, CH_2N), 3,68 (t, $J=4,7$, 4H, $\text{H}^3 + \text{H}^5$), 6,71 (se, 1H, NHCH_3), 7,88 (s, 1H, H^7). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, chlorhydrate) : 2,52 (s, 3H, 2- CH_3), 3,09 (s, 3H, NHCH_3), 3,11 et 3,33 (d, $2\times 2\text{H}$, $\text{H}^2 + \text{H}^6$), 3,79 et 3,93 (d, $2\times 2\text{H}$, $\text{H}^3 + \text{H}^5$), 4,48 (s, 2H, CH_2N), 8,41 (s, 1H, H^7), 9,42 (se, 1H, NHCH_3), 11,60 (se, chlorhydrate).

5

Le tableau 7 ci-dessous spécifie les composés ainsi synthétisés.

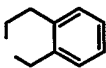
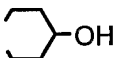
N° des composés	Composés de formule (I) où					
	n	R_1	R_2	R_3	R''	R'''
16a	3	H	Me	Me	H	H
16b	5	H	Me	Me	H	H
16c	5	H	Me	CF_3	H	H
18a	3	H	Me	Me		
18b	5	H	Me	Me	H	Bn
18c	5	H	Me	Me	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$
18d	5	H	Me	Me	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
18e	5	H	Me	Me	Et	Et
18f	5	H	Me	Me		
18g	5	H	Me	Me		
18h	5	H	Me	Me		
18i	5	H	Me	Me		
18j	5	H	Me	Me		
20a	1	H	Me	Me	Me	Me
20b	1	H	Me	Me		

Tableau 7

EXEMPLE 8 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE I SELON UNE HUITIÈME VOIE REPRÉSENTÉE À LA FIGURE 8

5 *N*-{3-[2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl} benzamide 21a.

Le chlorure de benzoyle (63 μ l, 0,545 mmol, 1,2 eq) est ajouté à une suspension de 8-(3-aminopropyl)-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (chlorhydrate) 10 **16a** (116 mg, 0,454 mmol, 1 eq) dans 4 ml de CH_2Cl_2 et 1 ml de Et_3N sous argon. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 h. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris dans 50 ml d'AcOEt. Le mélange est lavé par 30 ml d'une solution saturée en NaCl puis séché sur Na_2SO_4 anhydre, filtré et évaporé. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt 8/ CH_2Cl_2 10/EtOH 1) 15 pour isoler le produit titre. Rdt : 48%. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 1,85-1,96 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,52 (s, 3H, 2- CH_3), 2,82 (t, $J=6,6$, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3,24 (d, $J=4,9$, 3H, NHCH_3), 3,36 (t, $J=6,2$, 2H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}$), 6,52 (se, 1H, NHCH_3), 7,42-7,53 et 7,95-8,03 (m, 5H, Ph), 7,81 (s, 1H, H^7).

20 *N*-{5-[2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]pentyl} benzamide 21b.

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 21a, mais en remplaçant le composé 16a par le composé 16b, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 25 92%. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 1,40-1,52 (m, 2H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 1,60-1,76 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,54 (s, 3H, 2- CH_3), 2,71 (t, $J=7,1$, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{N}$), 3,22 (d, $J=5,1$, 3H, NHCH_3), 3,46 (q, 2H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{N}$), 6,14 (se, 1H, NHCOPh), 6,40 (se, 1H, NHCH_3), 7,38-7,51 et 7,72-7,77 (m, 5H, Ph), 7,78 (s, 1H, H^7).

30 Le tableau 8 ci-dessous décrit les composés ainsi synthétisés.

N° des composés	Composés de formule (I) avec $R_4 = \text{NHCOR}_5$ où				
	n	R_1	R_2	R_3	R_5
21a	3	H	Me	Me	Ph
21b	5	H	Me	Me	Ph

Tableau 8

**EXEMPLE 9 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE I SELON UNE
NEUVIÈME VOIE REPRÉSENTÉE À LA FIGURE 9**

2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(pyrimidin-2-ylamino)pentyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 23a.

Une solution de 8-(5-aminopentyl)-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (chlorhydrate) **16b** (100 mg, 0,351 mmol, 1 eq) et de 2-chloropyrimidine (48 mg, 0,421 mmol, 1,2 eq) dans 6 ml d'EtOH et 2 ml de Et₃N est chauffée à 90°C en tube scellé pendant 20 h. Après refroidissement, le solvant est évaporé puis le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt 8/CH₂Cl₂ 10/EtOH 1) pour isoler le produit titre. Rdt : 70%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,43-1,53 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,67-1,78 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 2,56 (s, 3H, 2-CH₃), 2,70 (t, J=7,5, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 3,22 (d, J=4,9, 3H, NHCH₃), 3,41 (q, J=7,2, 2H, (CH₂)₄CH₂N), 5,13 (se, 1H, NH-Het), 6,42 (se, 1H, NHCH₃), 6,51 (t, J=4,5, 1H, H⁴ pyrimidine), 7,77 (s, 1H, H⁷), 8,27 (d, J=4,5, 2H, H³ + H⁵ pyrimidine).

8-[5-(6-chloropyrazin-2-ylamino)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 23b.

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple **23a**, mais en remplaçant la 2-chloropyrimidine par la 2,6-dichloropyrazine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 63%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,40-1,52 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,62-1,77 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 2,56 (s, 3H, 2-CH₃), 2,70 (t, J=7,2, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 3,22 (d, J=4,9, 3H, NHCH₃), 3,33 (q, J=6,8, 2H, (CH₂)₄CH₂N), 4,85 (se, 1H, NH-Het), 6,53 (se, 1H, NHCH₃), 7,77 (s, 3H, H⁷ + H³ pyrazine + H⁵ pyrazine).

8-[5-(3-chloropyrazin-2-ylamino)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 23c.

- 5 En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 23a, mais en remplaçant la 2-chloropyrimidine par la 2,3-dichloropyrazine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 47%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,42-1,55 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,62-1,80 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 2,55 (s, 3H, 2-CH₃), 2,70 (t, J=7,3, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 3,21 (d, J=5,1, 3H, NHCH₃), 3,44 (q, J=6,7, 2H, 10 (CH₂)₄CH₂N), 5,17 (se, 1H, NH-Het), 6,50 (se, 1H, NHCH₃), 7,54 (d, J=2,7, 1H, H⁵ pyrazine), 7,76 (s, 1H, H⁷), 7,92 (d, J=2,7, 1H, H⁶ pyrazine).

4-(méthylamino)-8-[5-(pyrimidin-2-ylamino)pentyl]-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 23d.

- 15 En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 23a, mais en remplaçant le composé 16b par le composé 16c, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 60%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,42-1,53 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,63-1,79 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 2,76 (t, J=7,3, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 3,30 (d, J=5,3, 3H, 20 NHCH₃), 3,41 (q, 2H, (CH₂)₄CH₂N), 5,16 (se, 1H, NH-Het), 6,54 (se, 1H, NHCH₃), 6,76 (se, 1H, H⁴ pyrimidine), 7,91 (s, 1H, H⁷), 8,30 (se, 2H, H³ + H⁵ pyrimidine).

8-[5-(6-chloropyrazin-2-ylamino)pentyl]-4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 23e.

- 25 En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 23a, mais en remplaçant la 2-chloropyrimidine par la 2,6-dichloropyrazine et le composé 16b par le composé 16c, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 45%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,43-1,52 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,65-1,80 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 2,78 (t, J=7,5, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 3,31 (d, J=5,0, 3H, NHCH₃), 3,36 (q, 2H, (CH₂)₄CH₂N), 4,70 (se, 1H, NH-Het), 6,71 (se, 1H, NHCH₃), 7,73 et 7,92 (s, 2×1H, H³ + H⁵ pyrazine), 30 7,78 (s, 1H, H⁷).

8-[5-(3-chloropyrazin-2-ylamino)pentyl]-4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 23f.

- 5 En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 23a, mais en remplaçant la 2-chloropyrimidine par la 2,3-dichloropyrazine et le composé 16b par le composé 16c, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 67%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,43-1,53 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,67-1,80 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 2,78 (t, J=7,6, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 3,31 (d, J=5,0, 3H, NHCH₃), 3,46 (q, 2H, (CH₂)₄CH₂N),
10 5,18 (se, 1H, NH-Het), 6,71 (se, 1H, NHCH₃), 7,55 (d, J=2,5, 1H, H⁵ pyrazine), 7,92 (s, 1H, H⁷), 7,94 (d, J=2,5, 1H, H⁶ pyrazine).

4-(méthylamino)-8-{5-[3-(2-phényléthynyl)pyrazin-2-ylamino]pentyl}-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 24.

- 15 En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple 3a, mais en remplaçant le composé 2a par le composé 23f, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 69%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,40-1,46 (m, 2H, (CH₂)₂CH₂(CH₂)₂N), 1,50-1,58 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 2,78 (t, J=7,7, 2H, CH₂(CH₂)₄N), 3,29 (d, J=4,9, 3H, NHCH₃), 3,49 (q, 2H, (CH₂)₄CH₂N), 5,38 (se, 1H, NH-Het), 6,76 (se, 1H, NHCH₃),
20 7,38-7,44 et 7,57-7,63 (m, 5H, Ph), 7,81 (d, J=2,6, 1H, H⁵ pyrazine), 7,91 (s, 1H, H⁷), 7,98 (d, J=2,6, 1H, H⁶ pyrazine).

Le tableau 9 ci-dessous décrit les composés ainsi synthétisés.

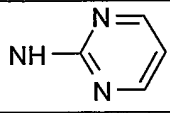
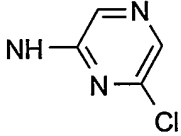
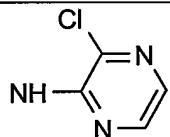
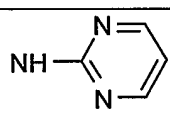
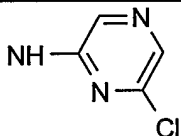
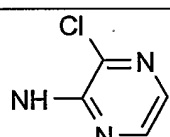
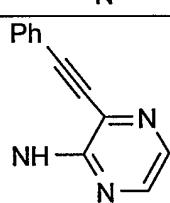
N° des composés	Composés de formule (I) avec R ₄ = amidine hétérocyclique où				
	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
23a	5	H	Me	Me	
23b	5	H	Me	Me	
23c	5	H	Me	Me	
23d	5	H	Me	CF ₃	
23e	5	H	Me	CF ₃	
23f	5	H	Me	CF ₃	
24	5	H	Me	CF ₃	

Tableau 9

**EXEMPLE 10 : SYNTHESE DES COMPOSES DE FORMULE 1 SELON
UNE VOIE REPRESENTEE A LA FIGURE 10**

5 acétate de *N*-(pyrazol-3-yl)acétamidine (NaCl) 26a.

De l'acétate de sodium (10,4 g, 126 mmol, 1,05 eq) est ajouté à une solution de 3-aminopyrazole (10,0 g, 120 mmol, 1 eq) et d'iminoacétate de méthyle (chlorhydrate) **25a** (13,8 g, 126 mmol, 1,05 eq) dans 200 ml de CH₃CN sous argon. Le mélange est
10 agité à température ambiante pendant 16 h puis la suspension blanche obtenue est filtrée. Le solide est lavé par 2×15 ml de CH₃CN puis 2×20 ml d'éther pour isoler le produit titre. Rdt : 92%. Pf : 158-159°C. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) : 1,85 (s, 3H, CH₃ acétate), 2,07 (s, 3H, CH₃ acétamide), 5,93 (s, 1H, H⁴ pyrazole), 7,57 (s, 1H, H⁵ pyrazole).

15

***N*-(pyrazol-3-yl)trifluoroacétamidine 26b.**

Le trifluoroacétimide de méthyle **25b** (2,0 g, 15,6 mmol, 1 eq) est ajouté à une solution de 3-aminopyrazole (1,3 g, 15,6 mmol, 1 eq) dans 20 ml de CH₃CN sous argon. Le
20 mélange est agité à température ambiante pendant 10 min puis de l'acide acétique pur (0,89 ml, 15,6 mmol, 1 eq) est ajouté. Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 h puis le solvant est évaporé. Le résidu est cristallisé par trituration dans 3 ml d'éther et 15 ml d'hexane. Le solide est filtré puis rincé par 2×3 ml d'eau pour isoler le produit titre. Rdt : 83%. Pf : 131-132°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 6,38 (d, J=2,6, 1H, H⁴ pyrazole), 7,52 (d, J=2,6, 1H, H⁵ pyrazole), 9,82 (se, 1H, NH).

25

acétate de *N*-(pyrazol-3-yl)butyramidine (NaCl) 26c.

En opérant selon un mode opératoire identique à l'exemple **26a**, mais en remplaçant le
30 composé **25a** par l'imino-butanoate de méthyle (chlorhydrate) **25c**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 75%. Pf : 128-129°C. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) : 0,92 (t, J=7,3, 3H, (CH₂)₂CH₃), 1,68-1,72 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1,81 (s, 3H, CH₃

acétate), 2,35 (t, $J=7,3$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,00 (s, 1H, H^4 pyrazole), 7,62 (s, 1H, H^5 pyrazole), 9,62 (se, 3H, $3\times\text{NH}$).

2-méthylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one 27a.

5

Du sodium (8,1 g, 351 mmol, 6,6 eq) est ajouté dans 300 ml d'éthanol absolu. Lorsque le sodium est totalement consommé, le composé **26a** (12,9 g, 53,2 mmol, 1 eq) et du carbonate de diéthyle (42 ml, 351 mmol, 6,6 eq) sont ajoutés à la solution d'éthylate de sodium placée sous atmosphère inerte. Le mélange est chauffé à reflux pendant 5 h puis le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans 100 ml d'eau glacée puis une solution d'HCl concentrée est ajoutée au goutte à goutte sous vive agitation jusqu'à pH=5. L'eau est évaporée puis le solide est repris dans 50 ml d'eau glacée. La suspension blanche obtenue est filtrée puis le solide est lavé par 20 ml d'eau glacée, 10 ml d'éthanol glacé et 15 ml d'éther pour isoler le produit titre. Rdt : 79%. Pf : 268°C. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : 2,30 (s, 3H, 2-CH_3), 6,36 (d, $J=1,9$, 1H, H^8), 7,99 (d, $J=1,9$, 1H, H^7), 12,45 (se, 1H, NH).

15

2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one 27b.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **26a** par le composé **26b**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 89%. Pf > 300°C. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : 6,22 (d, $J=1,1$, 1H, H^8), 7,81 (d, $J=1,1$, 1H, H^7).

20

2-*n*-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one 27c.

25

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **26a** par le composé **26c**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 85%. Pf : 200-202°C. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : 0,94 (t, $J=7,6$, 3H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1,69-1,74 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,56 (t, $J=7,5$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,38 (d, $J=1,9$, 1H, H^8), 7,98 (d, $J=1,9$, 1H, H^7), 12,42 (se, 1H, NH).

30

2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine 1a.

Un mélange du composé **27a** (7,2 g, 48,0 mmol, 1 eq) et de 4-(diméthylamino)pyridine (10,0 g, 82,0 mmol, 1,7 eq) dans 60 ml de POCl₃ (642 mmol, 13 eq) est chauffé à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le POCl₃ est évaporé puis le résidu est séché sous vide pendant 1 h (pompe à palettes, vide : 10⁻² mbar). Le résidu est repris dans 300 ml de CH₂Cl₂ anhydre (stabilisé par l'amylène) puis la solution obtenue est refroidie par un bain de glace avant d'ajouter 70 ml de triéthylamine et la *N*-méthylaniline (15 ml, 144 mmol, 3 eq). La suspension épaisse qui se forme est agitée à température ambiante pendant 1 h. Le solvant est évaporé au maximum puis 200 ml d'eau glacée sont ajoutés. Le mélange est extrait par 2×300 ml de CH₂Cl₂ puis la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt/hex : 1/3 puis 1/1) pour isoler le produit titre. Rdt : 90%. Pf : 115-116°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,56 (s, 3H, 2-CH₃), 3,74 (s, 3H, N-CH₃), 6,24 (d, J=2,1, 1H, H⁸), 7,13-7,21 et 7,33-7,46 (m, 5H, N-Ph), 7,70 (d, J=2,1, 1H, H⁷).

4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine 1b.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **27a** par le composé **27b**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 98%. Pf : 134-136°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3,82 (s, 3H, N-CH₃), 6,55 (d, J=2,2, 1H, H⁸), 7,20-7,26 et 7,36-7,45 (m, 5H, N-Ph), 7,81 (d, J=2,2, 1H, H⁷).

4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine 1c.

En opérant selon un mode opératoire identique, mais en remplaçant le composé **27a** par le composé **27c**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 76%. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,06 (t, J=7,3, 3H, (CH₂)₂CH₃), 1,85-1,96 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,80 (t, J=7,5, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3,79 (s, 3H, N-CH₃), 6,30 (d, J=2,0, 1H, H⁸), 7,19-7,27 et 7,35-7,49 (m, 5H, N-Ph), 7,74 (d, J=2,0, 1H, H⁷).

Le tableau 10 ci-dessous décrit les composés ainsi synthétisés.

R ₃	N° des composés		
	26	27	1
Me	26a	27a	1a
CF ₃	26b	27b	1b
<i>n</i> -Pr	26c	27c	1c

Tableau 10

5 **EXEMPLE 11 : ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE : INHIBITION DES PHOSPHODIESTERASES.**

1. Isolement des phosphodiesterases du muscle lisse

Un segment de 3 g de média d'aorte bovine fragmenté à l'aide de ciseaux a été
10 homogénéisé à l'aide d'un ultra-turrax puis d'un potter verre-verre dans 7 volumes/poids
de tampon A contenant un cocktail d'inhibiteurs de protéases (20 mM Tris-HCl, 0,25 M
saccharose, 2mM acétate de Mg, 1mM dithiothreitol, 5mM EGTA, 2000 U/ml
aprotinine, 10 mg/l leupeptine et 10 mg/l d'inhibiteur trypsique de soja). L'homogénat a
été centrifugé pendant 1h à 105000 g. Le surnageant a été déposé sur une colonne de
15 DEAE-Sephacel (15 X 1,6 cm), pré-équilibrée avec le tampon B (tampon A dépourvu de
saccharose, d'EGTA et d'inhibiteurs de protéases). La colonne a été lavée jusqu'à ce
qu'aucune absorption ne puisse être détectée à 280 nm, puis éluée avec un gradient
linéaire en NaCl (0-0,5M) dans le tampon B. Des fractions de 3ml ont été recueillies et
les activités enzymatiques ont été déterminées suivant les conditions décrites ci-dessous
20 pour localiser les différentes PDE1, PDE3, PDE4 et PDE5 qui ont été aliquotées et
congelées à -80°C (Lugnier et col., Biochem. Pharmacol., 35 (1986) 1746-1751). La
PDE2 a été préparée en utilisant les mêmes techniques à partir des cellules endothéliales
bovines (Lugnier et Schini, Biochem. Pharmacol. 1990, 39 ; 75-84).

25 **2. Protocole de mesure des activités phosphodiesterasiques**

L'activité de la phosphodiesterase des nucléotides cycliques a été déterminée à l'aide
d'une méthode radioenzymatique en utilisant de l'AMP ou du GMP cyclique tritié
(1μM) comme substrat (Lugnier et col., 1986). L'adénosine ou le guanosine

monophosphate tritié formé par hydrolyse du nucléotide cyclique marqué a été, dans une seconde incubation avec une nucléotidase en excès, transformé en adénosine ou guanosine tritié. Le nucléoside formé a été séparé des nucléotides par chromatographie sur une résine échangeuse d'anions. La radioactivité du nucléoside a été déterminée par scintillation liquide. Les incubations enzymatiques ont été effectuées dans les conditions où il n'y a pas plus de 15% d'hydrolyse du substrat, chaque point étant en fait en double.

2.1. Détermination de l'inhibition de la PDE4

10

La concentration de substance qui inhibe de 50% l'activité enzymatique (CI_{50}) à 1 μ M d'AMP cyclique a été calculée par régression non linéaire (Prism, GraphPad).

2.2. Sélectivité

15

Une évaluation de l'activité des composés a été effectuée sur d'autres isoformes de phosphodiésterases, notamment la PDE1 du muscle lisse vasculaire à l'état basal ou activé par la calmoduline, la PDE2 des cellules endothéliales vasculaires à l'état basal ou activé par le GMP cyclique, la PDE3 et la PDE5 du muscle lisse vasculaire.

20

Les résultats obtenus sont présentés dans les Tableaux 11 et 12 ci-après, où les % représentent le % d'inhibition de l'activité enzymatique produit par la molécule testée à une concentration de 10 μ M.

25

Inhibition de la phosphodiesterase de type 4 en famille
pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

5

composé	CI ₅₀ ou pourcentage d'inhibition à 10 μ M
5a	0,25 μ M
5b	0,41 μ M
5c	0,42 μ M
5d	87,2%
5e	0,30 μ M
5g	0,19 μ M
5j	0,098 μ M
9a	79,1%
9b	84,5%
9c	51,8%
10a	0,0%
10b	0,13 μ M
10c	0,14 μ M
10d	0,090 μ M
10e	0,14 μ M
10f	0,044 μ M
11a	0,031 μ M
11b	0,058 μ M
11c	0,0015 μ M
11d	0,0027 μ M
13a	16,5%
13b	81,8%
13c	0,20 μ M
15a	0,50 μ M
15b	84,0%
15c	0,22 μ M
16a	38,8%
18a	14,4%
18b	54,3%
18c	30,5%
18d	52,8%
18e	70,9%
18f	78,3%
18g	68,9%
18h	54,3%
18i	72,4%
18j	62,5%
20a	39,5%
20b	79,3%

21a	0,18 μ M
21b	0,18 μ M
23a	0,020 μ M
23b	0,056 μ M
23c	0,052 μ M
23d	0,012 μ M
23e	0,012 μ M
23f	0,037 μ M

Tableau 11

Inhibition des phosphodiésterases de types 1, 2, 3, 4 et 5
en famille pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

5

CI₅₀ ou pourcentage d'inhibition à 10 µM en composé

composé	PDE-1		PDE-2		PDE-3	PDE-4	PDE-5
	basale	activée	basale	activée			
5a	25,7%	22,8%	12,9%	32,5%	32,8%	0,25 µM	17,4%
5e	20,4%	25,5%	10,4%	8,6%	12,4%	0,30 µM	7,7%
5g	21,2%	54,6%	16,6%	8,7%	18,8%	0,19 µM	8,4%
10b	18,3%	11,8%	13,1%	19,4%	5,9%	0,13 µM	5,3%
10c	31,8%	26,9%	17,6%	4,0%	40,9%	0,14 µM	10,5%
10d	13,3%	20,3%	27,7%	30,8%	14,3%	0,090 µM	1,8%
10f	0%	7,0%	9,6%	9,0%	10,7%	0,044 µM	13,3%
11a	7,0%	15,7%	13,4%	4,6%	4,8%	0,031 µM	11,4%
11b	-	9,3%	-	50,5%	0%	0,058 µM	36,8%
11c	29,6%	13,6%	0%	22,8%	0%	0,0015 µM	32,4%
11d	56,7%	36,0%	2,9%	25,0%	6,4%	0,0027 µM	27,1%
13c	10,8%	18,3%	11,3%	6,1%	9,2%	0,20 µM	4,1%
15a	43,5%	51,8%	17,6%	14,6%	26,4%	0,50 µM	19,5%
15c	9,5%	13,9%	7,4%	33,7%	0%	0,22 µM	7,3%
21a	37,0%	34,2%	18,8%	8,8%	26,1%	0,18 µM	17,2%
23a	7,0%	3,3%	24,1%	30,9%	13,0%	0,020 µM	4,6%
23b	14,4%	23,6%	35,7%	36,1%	20,1%	0,056 µM	0%
23c	14,4%	19,8%	22,0%	33,9%	20,9%	0,052 µM	30,0%
23d	0%	18,0%	26,0%	19,3%	11,7%	0,012 µM	0%
23e	22,7%	31,9%	36,9%	38,4%	24,8%	0,012 µM	17,2%
23f	12,8%	38,3%	18,8%	13,9%	17,2%	0,037 µM	6,3%

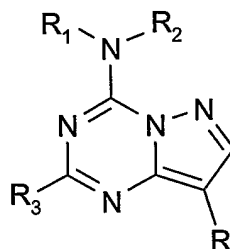
Tableau 12

L'ensemble des composés testés montre une forte activité inhibitrice de PDE4.

- 5 Les molécules préférées selon l'invention présentent un excellent profil de puissance et de sélectivité vis-à-vis de la phosphodiesterase 4, dans la mesure où ces composés inhibent de manière plus faible les autres PDE, notamment la PDE3.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale (I)



(I)

5 dans laquelle :

- R représente $-(CH_2)_n-R_4$, avec n un entier compris entre 1 et 8, de préférence 1 et 7, et R_4 représentant :

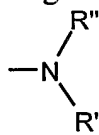
. un groupement phosphate,

10

. un groupement (C_6-C_{12}) -aryle, (C_6-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyle ou un groupe $-A_1$ -Het dans lequel A_1 représente une liaison simple, un groupe (C_1-C_6) -alkylène, un atome d'oxygène ou un groupe (C_1-C_6) -alkylenoxy et Het représente un hétérocycle ayant de 5 à 11 chaînons, monocyclique ou bicyclique, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 5

15 hétéroatomes choisis parmi O, S et N ; ou

. un groupement

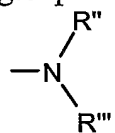


dans lequel R'' et R''' , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical (C_1-C_6) -alkyle, (C_3-C_8) -cycloalkyle, (C_3-C_8) -cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyle, (C_2-C_6) -alkényle, (C_2-C_6) -alkynyle, (C_6-C_{12}) -aryle, (C_6-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyle ou un groupe $-A_1$ -Het tel que défini ci-dessus, ou dans lequel R'' et R''' forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle de 5, 6 ou 7 sommets éventuellement interrompu par un autre hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre ou par un groupement $N-R_5$ dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6) -alkyle, (C_3-C_8) -cycloalkyle, (C_3-C_8) -cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyle, (C_6-C_{12}) -aryle, (C_6-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyle, (C_1-C_6) -alkoxy, (C_3-C_8) -cycloalkoxy, (C_3-C_8) -cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkoxy, (C_6-C_{12}) -aryloxy, (C_6-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkoxy ou un groupe $-A_1$ -Het tel que défini ci-dessus, ou

20

25

- 5 . un groupement CO-R' dans lequel R' représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, (C₁-C₆)-alkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyle, (C₆-C₁₂)-aryle, (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkyle, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₃-C₈)-cycloalkoxy, (C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₆-C₁₂)-aryloxy, ou (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkoxy, un groupement

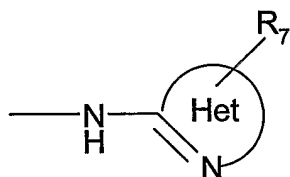


tel que défini ci-dessus ou un groupe -A₁-Het dans lequel A₁-Het est défini comme ci-dessus ; ou

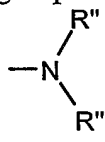
- 10 . un radical CHOH-R₅ ou NH-CO-R₅ dans lequel R₅ a les mêmes significations que précédemment,

- 15 . un groupement O-R₆, dans lequel R₆ représente un atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₆)-alkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyle, (C₆-C₁₂)-aryle, (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkyle ou un hétérocycle,

- . un groupement de formule :



- 20 dans lequel Het représente un hétérocycle et R₇ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical (C₁-C₆)-alkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyle, alkényle, alkynyle, (C₆-C₁₂)-aryle, hétéroaryle, alkylaryle, alkylhétéroaryle, alkoxy, cycloalkoxy, aryloxy, un groupement CN ou un groupement



- 25 tel que défini ci-dessus,

- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical (C₁-C₆)-alkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyle, (C₂-C₆)-alkényle, (C₂-C₆)-alkynyle,

- R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical (C₁-C₆)-alkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyle, (C₂-C₆)-alkényle ou (C₂-C₆)-alkynyle,

- 5 les groupes alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle, hétérocycle et Het ainsi définis pouvant être substitués ou non substitués, par exemple par 1 à 5 groupements notamment choisis parmi halogène, nitro, cyano, phosphate, carboxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyle, mono- ou di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyle, aminocarbonyle, mono- ou di-(C₆-C₁₂)-aryl- ou hétéro-(C₆-C₁₂)-arylaminocarbonyle, mono- ou di-(C₆-C₁₂)-aryl- ou hétéro-(C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyle, hydroxy, alkoxy, (C₁-C₆)-alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle amino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi (C₁-C₆)-alkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyle, (C₆-C₁₂)-aryle, hétéro-(C₆-C₁₂)-aryle, (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkyle, hétéro-(C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkyle, (C₁-C₇)-alcanoyle, cyclo-(C₃-C₈)-alcanoyle, (C₆-C₁₂)-aroyle, (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₇)-alcanoyle, ou A₁-Het, 15 A₁-Het étant défini comme ci-dessus,

avec la condition que lorsque R représente $-(CH_2)_n-R_4$, avec R₄ représente un radical aryle, alors n est supérieur ou égal à 2,

- 20 leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle R représente $-(CH_2)_n-R_4$, avec n compris entre 2 et 6 (inclusivement) et avantageusement représentant 25 2, 3, 4, 5 ou 6.

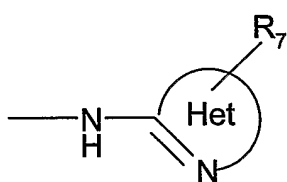
3. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle dans laquelle R₁ et R₂ indépendamment représentent un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)-alkyle ou (C₃-C₈)-cycloalkyle, l'un des deux étant avantageusement différent d'un 30 atome d'hydrogène, et/ou R₃ représente un radical (C₁-C₆)-alkyle, de préférence le radical méthyle, éthyle, n-propyle. ou un radical (C₁-C₆)-alkyle substitué, en particulier par au moins un atome d'halogène, avantageusement le radical perfluoroalkyle (tel que -CF₃).

4. Composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à, dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente le radical (C_1-C_6) -alkyle, en particulier méthyle.
- 5 5. Composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle R_4 représente un groupement $CO-R'$ avec R' représentant un radical OH, alkoxy, aryloxy ou $NR''R'''$, où avantageusement R'' représente un atome d'hydrogène et R''' représente un radical hydroxyle, alkyle, alkylaryle, arylalkyle ou aryle
- 10 6. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 5, dans laquelle R_4 représente le groupement COOH, COOMe, COOEt, COOBn, CONHOH, CONHBn ou CONHMe.
- 15 7. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 5, dans laquelle R_4 représente un des groupements suivants : CHO, OH, OBn ou PO_4H_2 .
- 20 8. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 5, dans laquelle R_4 représente un groupement $CO-R'$, avec R' représente $NR''R'''$, R'' et R''' formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle de 5, 6 ou 7 sommets, en particulier l'hétérocycle est choisi parmi un groupement pipérazine, pyrrolidine, pyrazolidine, et de préférence pipéridine, éventuellement substitué.
- 25 9. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 4, dans laquelle dans laquelle R_4 représente un groupement $NR''R'''$ dans lequel R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R''' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle, arylalkyle ou arylalkyle, tel que par exemple le groupement benzyle ou phénéthyle, ou R'' et R''' forment ensemble, avec
- 30 l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle de 5, 6 ou 7 sommets éventuellement interrompu par un autre hétéroatome ou par un groupement $N-R_5$.

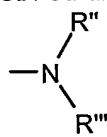
10. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 5, dans laquelle R_4 représente NH-CO-R_5 dans lequel R_5 représente un radical $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyle}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-cycloalkyle}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-cycloalkyl-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyle}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-aryle}$ ou $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-aryl-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyle}$.

5

11. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 5, dans laquelle R_4 représente un groupement de formule :



10 dans lequel Het représente un hétérocycle et R_7 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyle}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-cycloalkyle}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-aryle}$, hétéroaryle, alkylaryle, arylalkyle, alkylhétéroaryle, alkoxy, cycloalkoxy, aryloxy, un groupement CN ou un groupement



tel que défini dans la revendication 1.

15

12. Composés selon la revendication 11, dans laquelle Het représente un groupement pyrimidine, pyridine, pyrazine ou pyridazine, éventuellement substitué, notamment par au moins un atome d'halogène, un radical $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyle}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-cycloalkyle}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-aryle}$, hétéroaryle, alkylaryle, arylalkyle ou alkylhétéroaryle.

20

13. Composés de formule générale (I) choisis parmi :

2-méthyl-4-(méthylamino)-8-(2-phényléthyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **5a**,

2-méthyl-4-(méthylamino)-8-(3-phénylpropyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **5b**,

5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentanoate d'éthyle **5c**,

25 acide 5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentanoïque **5d**,

acide 7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}heptanoïque **5e**,

8-[3-(benzyloxy)propyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **5f**,

8-[5-(benzyloxy)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **5g**,

- 3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propyl carbamate de *tert*-butyle **5h**,
5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentyl carbamate de *tert*-butyle **5i**,
5 acide 7-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}heptanoïque **5j**,
5-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentyl carbamate de *tert*-butyle **5k**,
3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propanoate de méthyle
10 **9a**,
3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propanoate d'éthyle **9b**,
acide 3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propanoïque **9c**,
3-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl} propanoate de méthyle **9d**,
15 3-{4-(méthylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl} propanoate de méthyle **9e**,
N-méthyl-3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propamide **10a**,
N-méthyl-7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}heptamide
20 **10b**,
N-benzyl-7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}heptamide **10c**,
N,N-diéthyl-7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl} heptamide **10d**,
25 1-(4-hydroxypipéridin-1-yl)-7-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}heptan-1-one **10e**,
N,N-diméthyl-7-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl} heptamide **10f**,
N-hydroxy-3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}propamide
30 **11a**,
N-hydroxy-5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl}pentamide **11b**,

- N*-hydroxy-3-{4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}
propamide **11c**,
N-hydroxy-3-{4-(méthylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}
propamide **11d**,
- 5 {2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}méthanol **13a**,
3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}propan-1-ol **13b**,
5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}pentan-1-ol **13c**,
{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}méthyl phosphate **15a**,
3-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}propyl phosphate **15b**,
- 10 5-{2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl}pentyl phosphate **15c**,
8-(3-aminopropyl)-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine **16a**,
8-(5-aminopentyl)-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine **16b**,
2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[3-(pipéridin-1-yl)propyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine
18a,
- 15 8-[5-(benzylamino)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine **18b**,
2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(phénéthylamino)pentyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine
18c,
8-{5-[2-(diméthylamino)éthylamino]pentyl}-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-
1,3,5-triazine **18d**,
- 20 8-[5-(diéthylamino)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine **18e**,
8-{5-(1,3,4-trihydroisoquinolin-2-yl)pentyl}-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-
1,3,5-triazine **18f**,
8-[5-(4-hydroxypipéridin-1-yl)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
triazine **18g**,
- 25 2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(pipérazin-1-yl)pentyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine
18h,
2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)pentyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
triazine **18i**,
2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(4-phénylpipérazin-1-yl)pentyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
30 triazine **18j**,
8-[(diméthylamino)méthyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine
20a,
2-méthyl-4-(méthylamino)-8-(morpholin-4-ylméthyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine **20b**,

N-{3-[2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl}benzamide

21a,

N-{5-[2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl]pentyl} benzamide

21b,

5 2-méthyl-4-(méthylamino)-8-[5-(pyrimidin-2-ylamino)pentyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **23a,**

8-[5-(6-chloropyrazin-2-ylamino)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **23b,**

8-[5-(3-chloropyrazin-2-ylamino)pentyl]-2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **23c,**

4-(méthylamino)-8-[5-(pyrimidin-2-ylamino)pentyl]-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **23d,**

8-[5-(6-chloropyrazin-2-ylamino)pentyl]-4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **23e,**

15 8-[5-(3-chloropyrazin-2-ylamino)pentyl]-4-(méthylamino)-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **23f,**

4-(méthylamino)-8-{5-[3-(2-phényléthynyl)pyrazin-2-ylamino]pentyl}-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **24.**

20 14. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une des revendications 1 à 13 et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

15. Composition selon la revendication précédente destinée à l'inhibition d'une phosphodiesterase des nucléotides cycliques.

25

16. Composition selon la revendication 14, destinée au traitement d'une pathologie du système nerveux central.

17. Composition selon la revendication 14, destinée au traitement de la neuro-inflammation.

30

18. Composition selon la revendication 14, destinée au traitement de la maladie de Crohn.

19. Composition selon la revendication 14, destinée au traitement d'une pathologie choisie parmi l'asthme, les bronchopathies chroniques obstructives, les rhinites, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les allergies, les désordres cutanés, tels que les dermatites, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, les maladies autoimmunes, les scléroses multiples (notamment la sclérose en plaques), les dyskinésies, les glomérulonéphrites, l'ostéoarthrite, le cancer, le choc septique, le sida et l'obésité, et en particulier sa composante inflammatoire.

10 20. Composition selon la revendication 14, destinée au traitement d'une pathologie choisie parmi la dépression, la schizophrénie, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, la fibromyalgie, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple et la démence des corps de Lewy («Lewy body dementia»), et en particulier sa composante
15 inflammatoire.

1/10

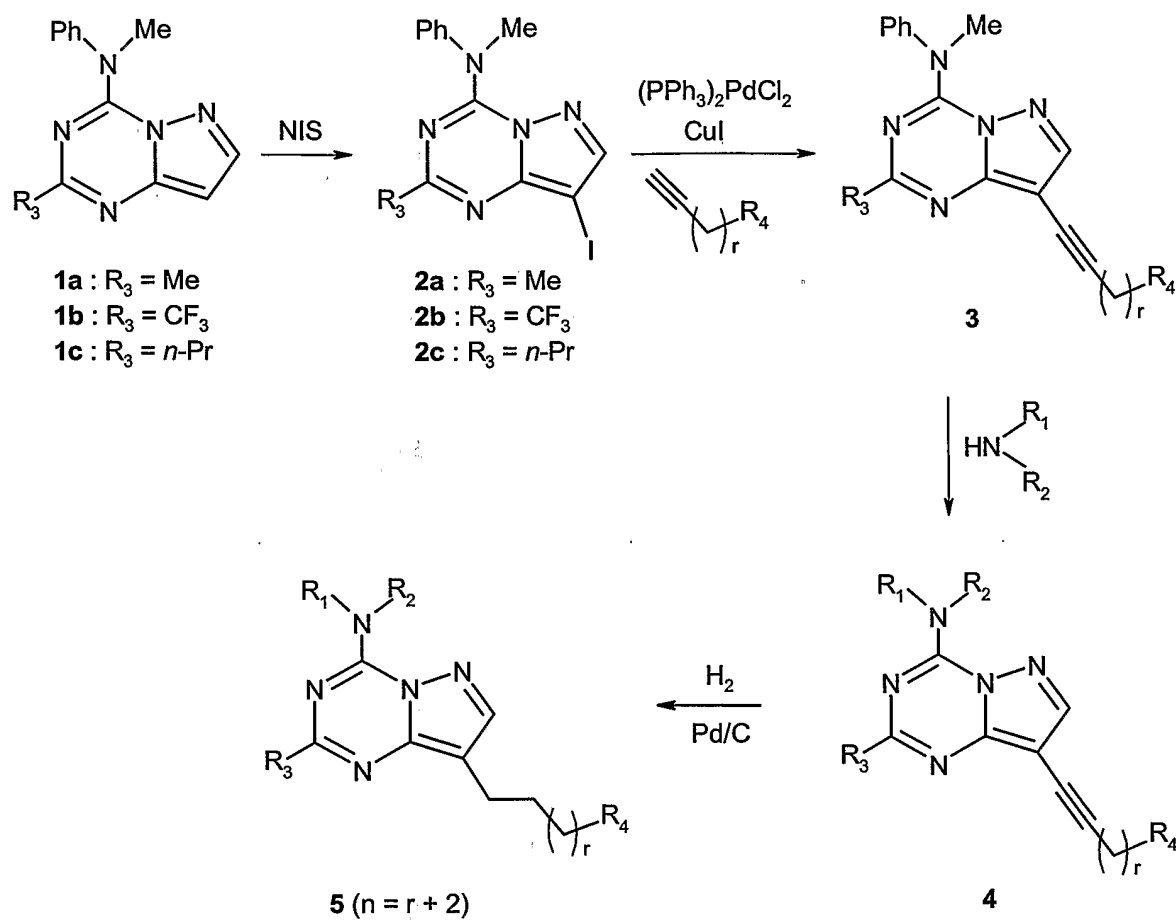


Figure 1

2/10

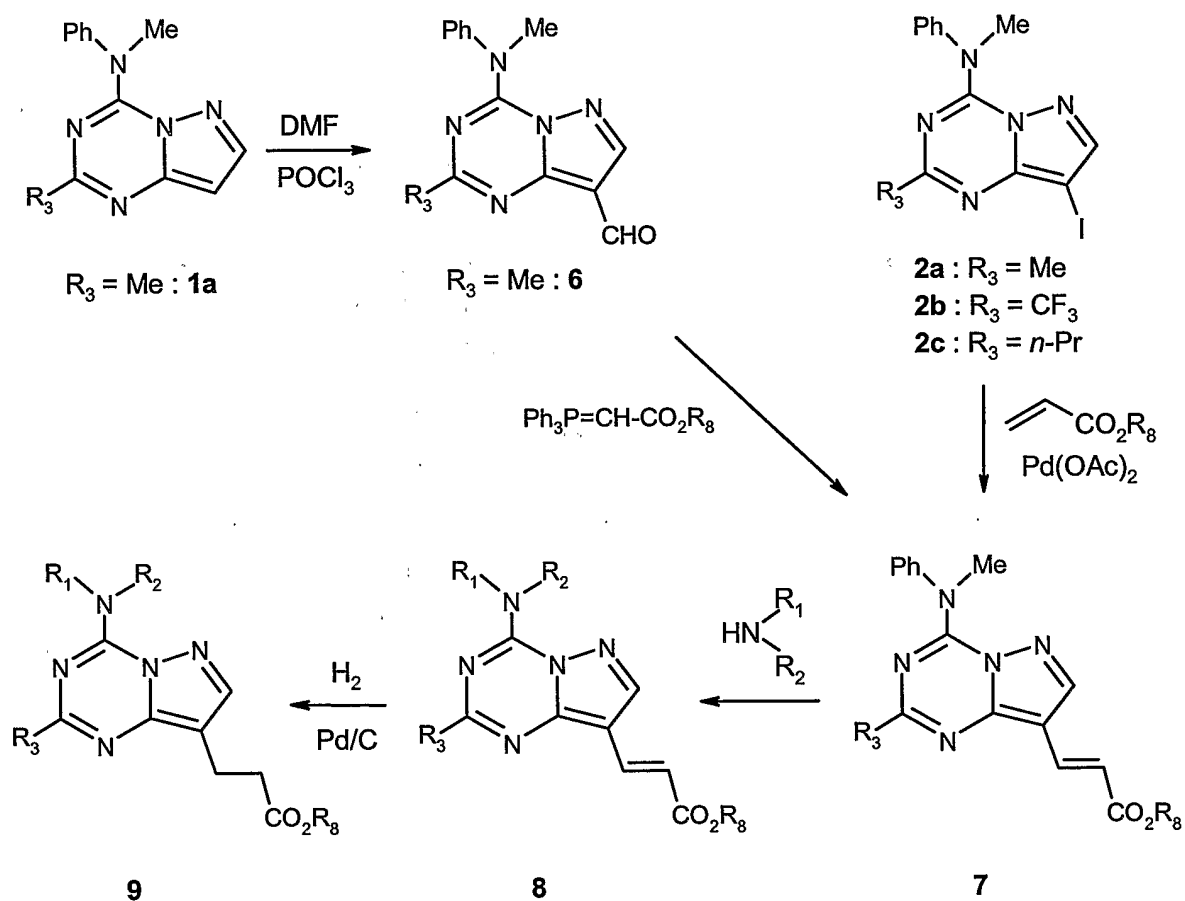
a) $n = 2$; $R_4 = \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}$ et CO_2H b) $n = 4, 6$; $R_4 = \text{CO}_2\text{Et}$ et CO_2H (cf Figure 1)

Figure 2

3/10

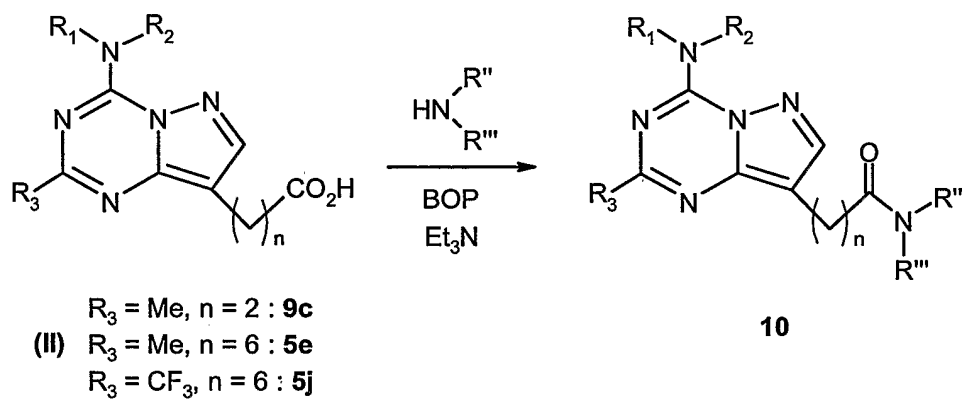


Figure 3

4/10

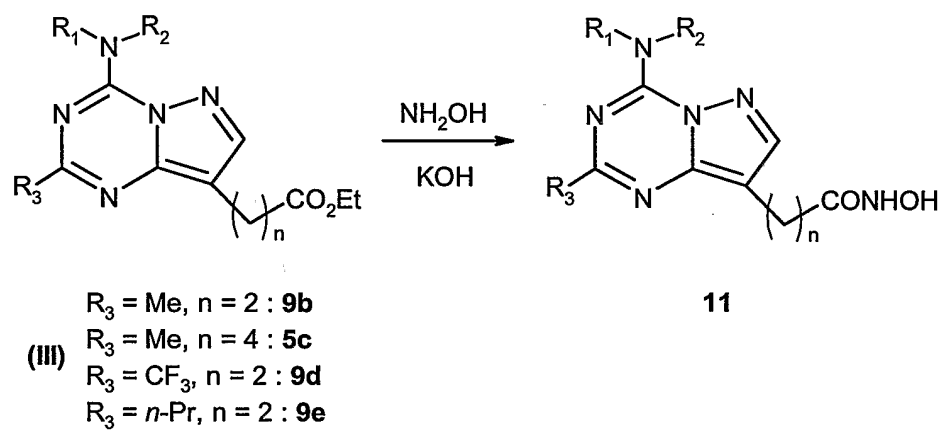


Figure 4

5/10

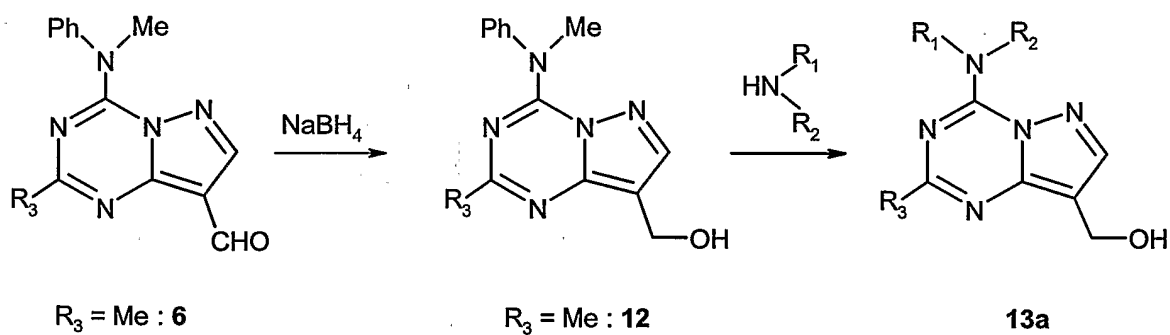
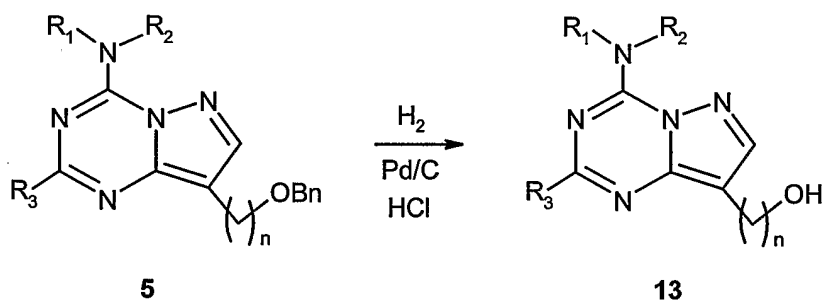
a) $n = 1$; $R_4 = OH$ b) $n = 3, 5$; $R_4 = OH$ 

Figure 5

6/10

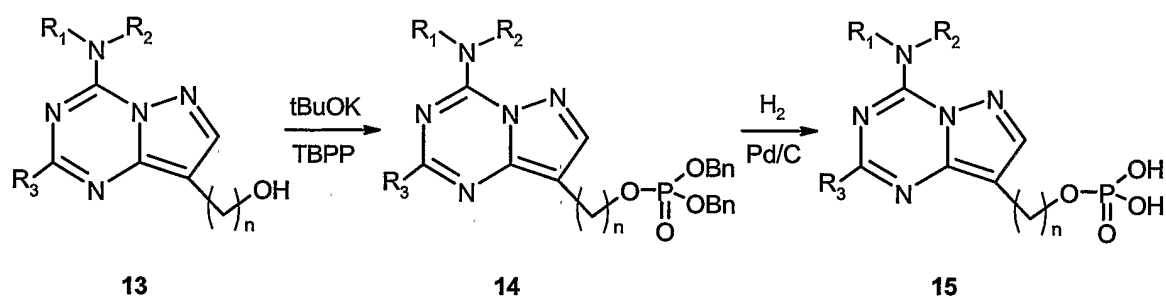
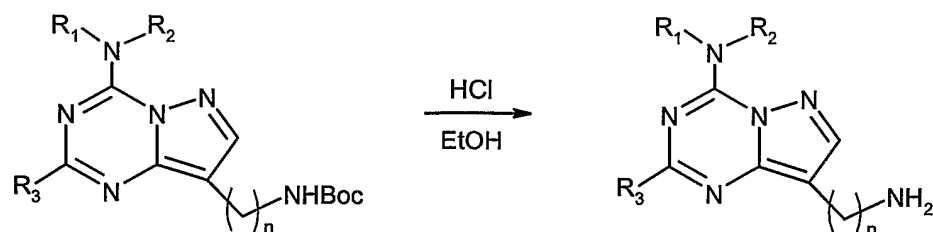


Figure 6

7/10

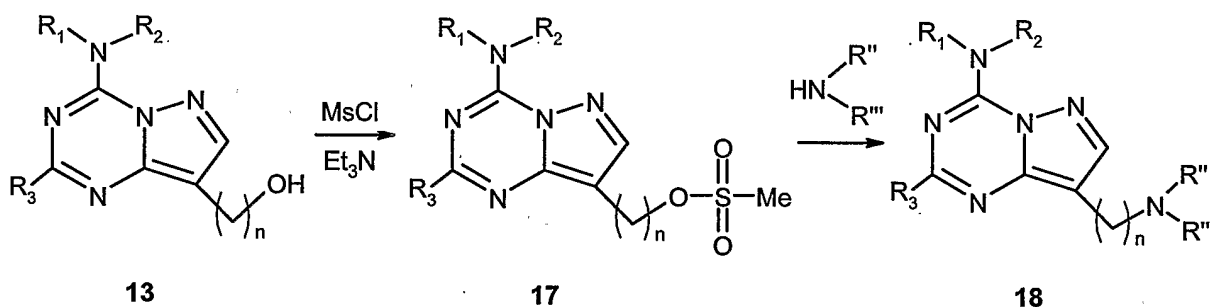
a) Amines primaires par déprotection en milieu acide ($n = 3, 5$; $R_4 = \text{NH}_2$)



$R_3 = \text{Me}, n = 3 : 5\text{h}$
(IV) $R_3 = \text{Me}, n = 5 : 5\text{i}$
 $R_3 = \text{CF}_3, n = 5 : 5\text{k}$

16

b) Amines secondaires et tertiaires par déplacement du mésylate ($n = 3, 5$; $R_4 = \text{NR}''\text{R}'''$)



13

17

18

c) Amines tertiaires par réaction de Mannich ($n = 1$; $R_4 = \text{NR}''\text{R}'''$)

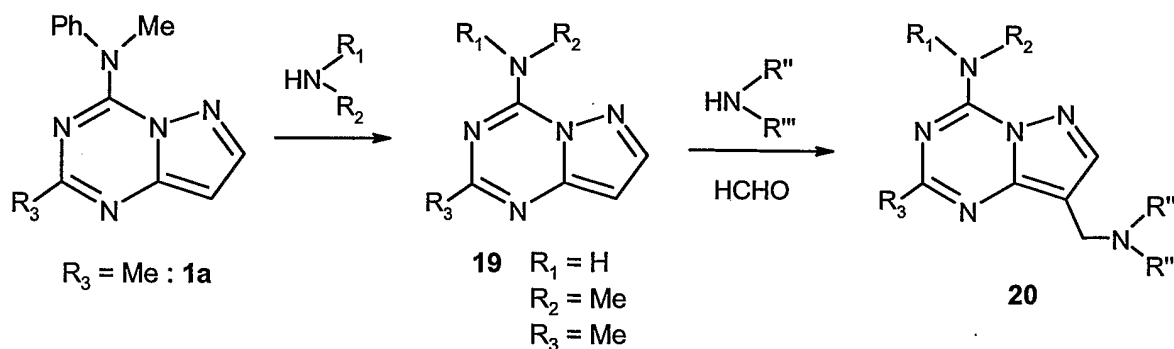


Figure 7

8/10

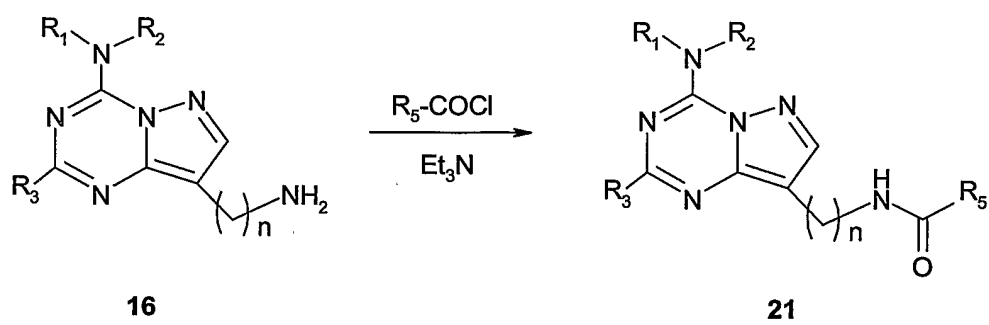


Figure 8

9/10

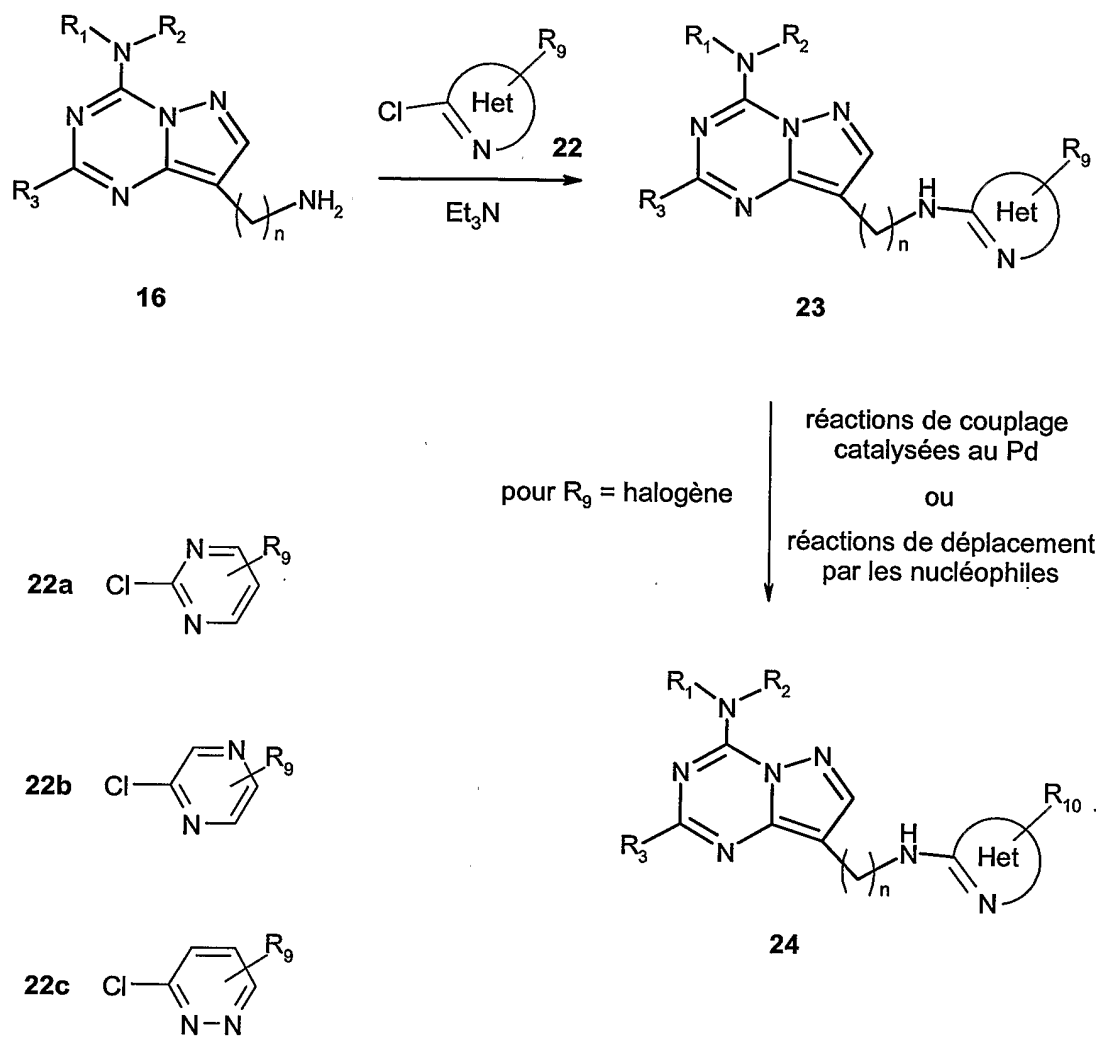


Figure 9

10/10

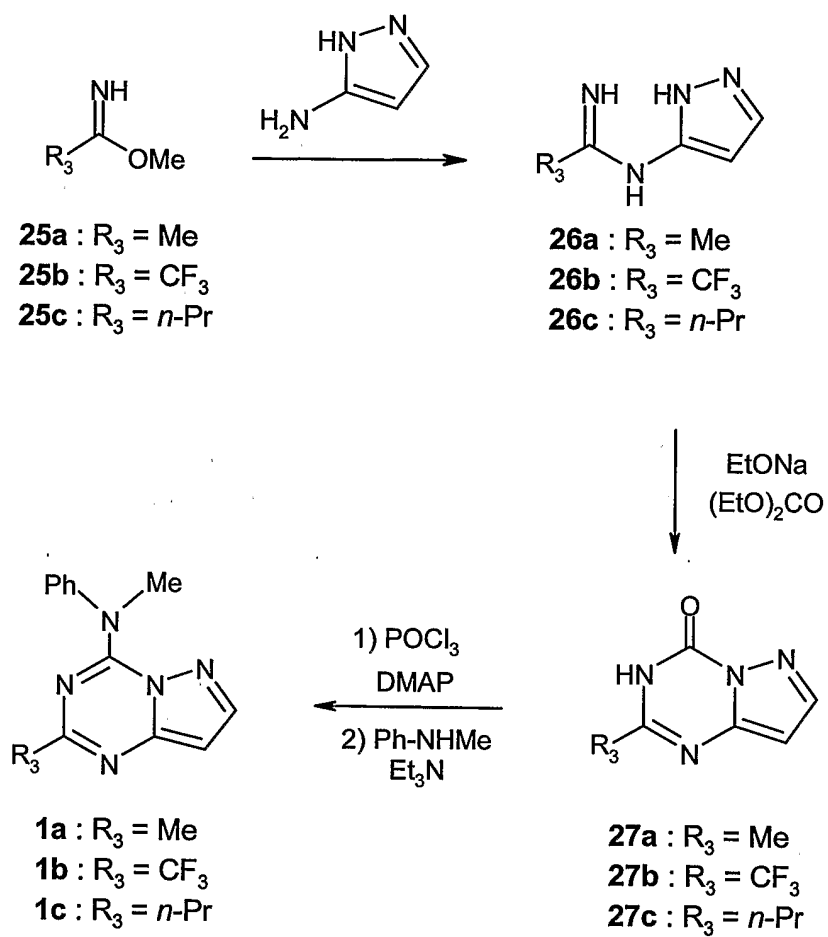


Figure 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/000256

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/53
//(C07D487/04,251:00,231:00)

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)

IPC 7 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, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/011464 A (GREENPHARMA ; JOSEPH BENOIT (FR); BERNARD PHILIPPE (FR); RABOISSON PIE) 5 February 2004 (2004-02-05) composés Ib6, Ib7, Ib12, Ib16, Ib17, Ib19, Ib21, Ib22, Ib23 , Ib24 et composés page 20-27 -----	1-20
X	ULLAS, GILIYAR V. ET AL: "Synthesis of C-nucleoside analog of (S)-9-(2,3-dihydroxypropyl)adenine and related acyclonucleosides" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY , 53(11), 2413-18 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1988, XP002286790 schéma II: composés 10 et 11 ----- -/--	1, 3

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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

13 July 2004

Date of mailing of the international search report

27/07/2004

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

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/000256

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VOGEL ET AL: "New synthesis of pyrazolo[1,5-a]-s-triazines" HELVETICA CHIMICA ACTA, VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA. BASEL, CH, vol. 58, no. 3, 1975, pages 761-771, XP002162764 ISSN: 0018-019X Partie expérimentale, 27: composé 32d	1,3,4,9
Y	WO 02/50079 A (ULIBARRI GERARD ;LONCHAMPT MARIE-ODILE (FR); THURIEAU CHRISTOPHE ()) 27 June 2002 (2002-06-27) * pages 3, 5; revendications *	1-20
Y	WO 99/67247 A (DU PONT PHARM CO) 29 December 1999 (1999-12-29) page 1; claims	1-20
Y	WO 98/03510 A (DU PONT MERCK PHARMA) 29 January 1998 (1998-01-29) page 1; claims	1-20
Y	FR 2 230 366 A (SANDOZ SA) 20 December 1974 (1974-12-20) page 42; claims	1-20
Y	US 3 846 423 A (KOBAYASHI ET AL) 5 November 1974 (1974-11-05) abstract; claims	1-20
Y	US 3 995 039 A (ROONEY CLARENCE STANLEY ET AL) 30 November 1976 (1976-11-30) column 1; claim 1	1-20
Y	RABOISSON P ET AL: "A general approach toward the synthesis of 8-acylamidopyrazolo[1,5-a]- -1,3,5-triazines" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 44, no. 4, 20 January 2003 (2003-01-20), pages 703-705, XP004405115 ISSN: 0040-4039 the whole document	1-20
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/000256

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RABOISSON P ET AL: "Efficient synthesis of 8-substituted pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazines by regioselective acylation" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 43, no. 52, 23 December 2002 (2002-12-23), pages 9501-9503, XP004395721 ISSN: 0040-4039 the whole document -----	1-20
A	BOURGUIGNON J-J ET AL: "9-Benzyladenines: Potent and Selective cAMP Phosphodiesterase Inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 40, no. 12, 1997, pages 1768-1770, XP002214955 ISSN: 0022-2623 the whole document -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/000256

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004011464	A	05-02-2004	FR 2842809 A1 WO 2004011464 A2	30-01-2004 05-02-2004
WO 0250079	A	27-06-2002	FR 2818278 A1 AU 2509602 A CA 2432417 A1 EP 1345941 A1 WO 0250079 A1 US 2004048849 A1	21-06-2002 01-07-2002 27-06-2002 24-09-2003 27-06-2002 11-03-2004
WO 9967247	A	29-12-1999	AT 247656 T AU 4698199 A CA 2333633 A1 DE 69910574 D1 DE 69910574 T2 EP 1090005 A1 ES 2203152 T3 WO 9967247 A1 US 6509338 B1	15-09-2003 10-01-2000 29-12-1999 25-09-2003 04-03-2004 11-04-2001 01-04-2004 29-12-1999 21-01-2003
WO 9803510	A	29-01-1998	AU 747708 B2 AU 3894297 A BR 9710544 A CA 2259583 A1 CN 1327793 A CN 1388126 A CN 1225637 A ,B CZ 9900184 A3 EA 4403 B1 EE 9900019 A EP 0915880 A1 HR 970413 A1 HU 0102187 A2 JP 2002513382 T LT 99008 A ,B LV 12292 A LV 12292 B NO 990264 A NZ 333777 A PL 331523 A1 SI 9720045 A TW 542827 B US 6136809 A US 6060478 A WO 9803510 A1 US 6358950 B1 US 6124289 A US 2003008885 A1 ZA 9706603 A	23-05-2002 10-02-1998 17-08-1999 29-01-1998 26-12-2001 01-01-2003 11-08-1999 17-11-1999 29-04-2004 16-08-1999 19-05-1999 31-10-1998 28-11-2001 08-05-2002 27-03-2000 20-06-1999 20-11-1999 10-03-1999 28-07-2000 19-07-1999 31-10-1999 21-07-2003 24-10-2000 09-05-2000 29-01-1998 19-03-2002 26-09-2000 09-01-2003 25-01-1999
FR 2230366	A	20-12-1974	CH 581137 A5 AU 6925974 A DD 113907 A5 DE 2424334 A1 FI 146174 A FR 2230366 A1 JP 50019769 A NL 7406641 A	29-10-1976 27-11-1975 05-07-1975 19-12-1974 23-11-1974 20-12-1974 01-03-1975 26-11-1974

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/000256

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2230366	A	BE 815405 A1 ES 426482 A1 ZA 7403316 A	22-11-1974 01-09-1976 28-01-1976
US 3846423	A	05-11-1974	NONE
US 3995039	A	30-11-1976	NONE

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D487/04 A61K31/53
//(C07D487/04,251:00,231:00)

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)

CIB 7 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 réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
E	WO 2004/011464 A (GREENPHARMA ; JOSEPH BENOIT (FR); BERNARD PHILIPPE (FR); RABOISSON PIE) 5 février 2004 (2004-02-05) composés Ib6, Ib7, Ib12, Ib16, Ib17, Ib19, Ib21, Ib22, Ib23, Ib24 et composés page 20-27 -----	1-20
X	ULLAS, GILIYAR V. ET AL: "Synthesis of C-nucleoside analog of (S)-9-(2,3-dihydroxypropyl)adenine and related acyclonucleosides" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 53(11), 2413-18 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1988, XP002286790 schéma II: composés 10 et 11 ----- -/--	1,3

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ 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
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 juillet 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/07/2004

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

Frelon, D

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	VOGEL ET AL: "New synthesis of pyrazolo[1,5-a]-s-triazines" HELVETICA CHIMICA ACTA, VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA. BASEL, CH, vol. 58, no. 3, 1975, pages 761-771, XP002162764 ISSN: 0018-019X Partie expérimentale, 27: composé 32d -----	1,3,4,9
Y	WO 02/50079 A (ULIBARRI GERARD ;LONCHAMPT MARIE-ODILE (FR); THURIEAU CHRISTOPHE ()) 27 juin 2002 (2002-06-27) * pages 3, 5; revendications * -----	1-20
Y	WO 99/67247 A (DU PONT PHARM CO) 29 décembre 1999 (1999-12-29) page 1; revendications -----	1-20
Y	WO 98/03510 A (DU PONT MERCK PHARMA) 29 janvier 1998 (1998-01-29) page 1; revendications -----	1-20
Y	FR 2 230 366 A (SANDOZ SA) 20 décembre 1974 (1974-12-20) page 42; revendications -----	1-20
Y	US 3 846 423 A (KOBÉ J ET AL) 5 novembre 1974 (1974-11-05) abrégé; revendications -----	1-20
Y	US 3 995 039 A (ROONEY CLARENCE STANLEY ET AL) 30 novembre 1976 (1976-11-30) colonne 1; revendication 1 -----	1-20
Y	RABOISSON P ET AL: "A general approach toward the synthesis of 8-acylamidopyrazolo[1,5-a]- -1,3,5-triazines" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 44, no. 4, 20 janvier 2003 (2003-01-20), pages 703-705, XP004405115 ISSN: 0040-4039 le document en entier -----	1-20
	----- -/--	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	RABOISSON P ET AL: "Efficient synthesis of 8-substituted pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazines by regioselective acylation" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 43, no. 52, 23 décembre 2002 (2002-12-23), pages 9501-9503, XP004395721 ISSN: 0040-4039 le document en entier -----	1-20
A	BOURGUIGNON J-J ET AL: "9-Benzyladenines: Potent and Selective cAMP Phosphodiesterase Inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 40, no. 12, 1997, pages 1768-1770, XP002214955 ISSN: 0022-2623 le document en entier -----	1-20

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/000256

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004011464	A	05-02-2004	FR 2842809 A1 WO 2004011464 A2	30-01-2004 05-02-2004
WO 0250079	A	27-06-2002	FR 2818278 A1 AU 2509602 A CA 2432417 A1 EP 1345941 A1 WO 0250079 A1 US 2004048849 A1	21-06-2002 01-07-2002 27-06-2002 24-09-2003 27-06-2002 11-03-2004
WO 9967247	A	29-12-1999	AT 247656 T AU 4698199 A CA 2333633 A1 DE 69910574 D1 DE 69910574 T2 EP 1090005 A1 ES 2203152 T3 WO 9967247 A1 US 6509338 B1	15-09-2003 10-01-2000 29-12-1999 25-09-2003 04-03-2004 11-04-2001 01-04-2004 29-12-1999 21-01-2003
WO 9803510	A	29-01-1998	AU 747708 B2 AU 3894297 A BR 9710544 A CA 2259583 A1 CN 1327793 A CN 1388126 A CN 1225637 A ,B CZ 9900184 A3 EA 4403 B1 EE 9900019 A EP 0915880 A1 HR 970413 A1 HU 0102187 A2 JP 2002513382 T LT 99008 A ,B LV 12292 A LV 12292 B NO 990264 A NZ 333777 A PL 331523 A1 SI 9720045 A TW 542827 B US 6136809 A US 6060478 A WO 9803510 A1 US 6358950 B1 US 6124289 A US 2003008885 A1 ZA 9706603 A	23-05-2002 10-02-1998 17-08-1999 29-01-1998 26-12-2001 01-01-2003 11-08-1999 17-11-1999 29-04-2004 16-08-1999 19-05-1999 31-10-1998 28-11-2001 08-05-2002 27-03-2000 20-06-1999 20-11-1999 10-03-1999 28-07-2000 19-07-1999 31-10-1999 21-07-2003 24-10-2000 09-05-2000 29-01-1998 19-03-2002 26-09-2000 09-01-2003 25-01-1999
FR 2230366	A	20-12-1974	CH 581137 A5 AU 6925974 A DD 113907 A5 DE 2424334 A1 FI 146174 A FR 2230366 A1 JP 50019769 A NL 7406641 A	29-10-1976 27-11-1975 05-07-1975 19-12-1974 23-11-1974 20-12-1974 01-03-1975 26-11-1974

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/000256

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2230366	A	BE 815405 A1	22-11-1974
		ES 426482 A1	01-09-1976
		ZA 7403316 A	28-01-1976
US 3846423	A	05-11-1974	AUCUN
US 3995039	A	30-11-1976	AUCUN