

(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
16 septembre 2010 (16.09.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/103486 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/IB2010/051063

(22) Date de dépôt international :
11 mars 2010 (11.03.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
09/51521 11 mars 2009 (11.03.2009) FR
61/159,246 11 mars 2009 (11.03.2009) US

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3 rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR). **UNIVERSITE PARIS DESCARTES** [FR/FR]; 12 rue de l'Ecole de Médecine, F-75270 Paris Cedex 06 (FR). **UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I** [FR/FR]; 43 boulevard du 11 Novembre 1918, F-69622 Villeurbanne (FR). **INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)** [FR/FR]; 101 rue de Tolbiac, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **MEIJER, Laurent** [FR/FR]; 16 rue de Bir Hakeim, F-29680 Roscoff (FR). **GALONS, Hervé** [FR/FR]; 9 rue Campagne Première, F-75014 Paris (FR). **JOSEPH, Benoît** [FR/FR]; Résidence les Tamaris, Appt 624, 36 rue des Antonins, F-69100 Villeurbanne (FR). **POPOWYCZ, Florence** [FR/FR]; 55 avenue du Général Leclerc, F-69100 Villeurbanne (FR). **OUMATA, Nassima** [DZ/FR]; 157 boulevard Malesherbes, F-75017 Paris (FR).

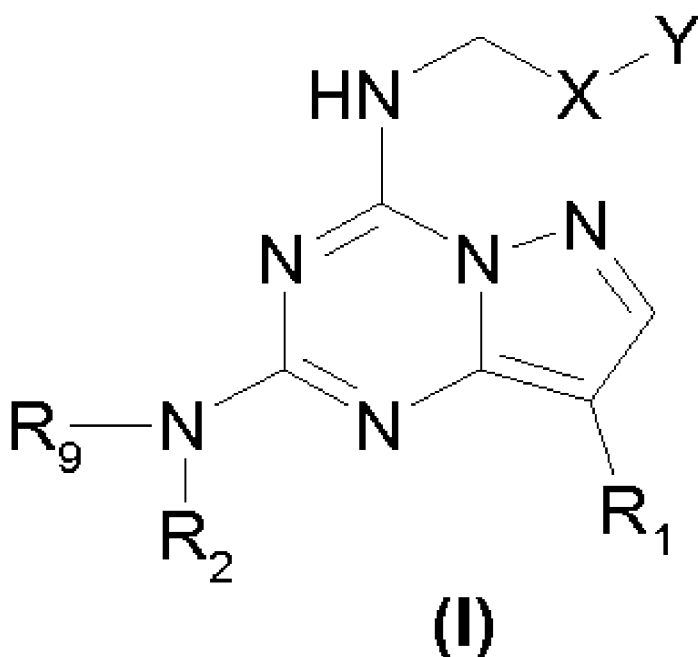
(74) Mandataire : **LE COUPANEC, Pascale**; Nony, 3 rue De Penthievre, F-75008 Paris (FR).

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

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : PYRAZOLO[1,5-A]-1,3,5-TRIAZINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE PYRAZOLO[1,5-A]-1,3,5-TRIAZINES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract : The present invention relates to a compound of the following formula (I), where R₁ is a (C₁-C₆)alkyl group or a (C₃-C₆)cycloalkyl group; R₂ and R₃ are, independently, a (C₁-C₆)alkyl group, a (C₃-C₆)cycloalkyl group, a (C₁-C₆)alkenyl group, a (C₁-C₆)fluoroalkyl group, a (C₁-C₃)fluoroalkoxy group, or a (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl group substituted (i) by one to three hydroxyl groups or (ii) by an NR_aR_b, or R₂ is a pyrrolidinylmethyl group substituted by one to three hydroxyl groups, assuming that R₉ can be a hydrogen atom, or alternatively R₂ and R₃ are a heterocyclic compound with the nitrogen atom thereof; X and Y are, independently, a phenyl group or heteroaryl group, said heteroaryl and phenyl groups being substitutable, said heteroaryl group being selected from among a thienyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a thiazolyl group, a pyrrolyl group, and furanyl group, as well as to the pharmaceutically acceptable salts thereof. The present invention also relates to the composition containing same, as well as to the therapeutic use thereof.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]



(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,

TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

La présente invention concerne un composé de formule (I) suivante : (I) dans laquelle R_1 représente un groupe (C_1 - C_6)alkyle ou un groupe (C_3 - C_6)cycloalkyle; R_2 et R_9 représentent indépendamment un groupe (C_1 - C_6)alkyle, un groupe (C_3 - C_6)cycloalkyle, un groupe (C_1 - C_6)alkényle, un groupe (C_1 - C_6)fluoroalkyle, un groupe (C_1 - C_3)fluoroalcoxy ou un groupe (C_1 - C_6)alcoxy(C_1 - C_6)alkyle, substitué (i) par un à trois groupes hydroxy, ou (ii) par un groupe NR_aR_b ou bien R_2 représente un groupe pyrrolidinylméthyle substitué par un à trois groupes hydroxy étant entendu que R_9 peut représenter un atome d'hydrogène ou alternativement R_2 et R_9 représentent, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle; X et Y représentent indépendamment un groupe phényle ou un groupe hétéroaryle, lesdits groupes hétéroaryle et phényle pouvant être substitués, ledit groupe hétéroaryle étant choisi parmi un groupe thiénylène, un groupe pyridyle, un groupe pyrimidinyle, un groupe thiazolyle, un groupe pyrrolyle et un groupe furanyle, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables. La présente invention concerne également la composition le contenant ainsi que son utilisation en thérapeutique.

Dérivés de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines, leur préparation et leur
application en thérapeutique

L'invention se rapporte à des dérivés de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.

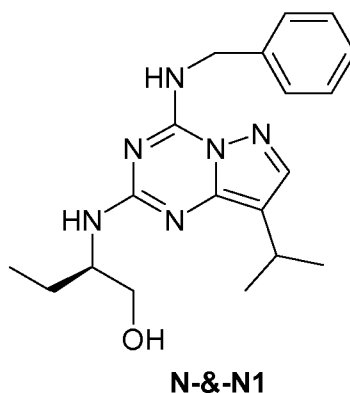
5 Un certain nombre de documents décrivent des composés dérivés de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines.

Ainsi, du document WO 2005/082908 sont connus des composés pyrazolotriazines en tant qu'inhibiteurs de kinase.

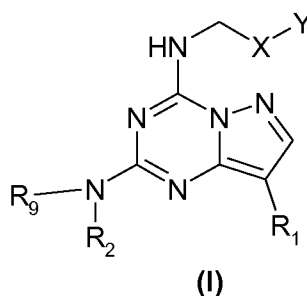
10 Du document WO 2002/50079 sont connus des composés inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines (CDKs) et de la Glycogène Synthase Kinase-3 (GSK-3).

Enfin, le document WO 2004/011464 décrit entre autres des composés inhibiteurs des phosphodiesterases PDE2 et PDE4.

Par ailleurs, Bettayeb *et al.*, « N-&-N, a new class of cell death-inducing kinase inhibitors derived from the purine roscovitine », *Mol. Cancer Ther.* **2008**, 7, 2713 et
15 « Pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine as a purine bioisostere : access to potent cyclin-dependent kinase inhibitor (R)-roscovitine analogue », *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 655, décrivent le potentiel antitumoral du composé nommé N-&-N1:



L'invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) ci-après :



20

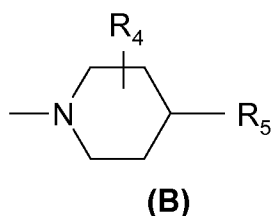
dans laquelle :

R_1 représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ou un groupe (C₃-C₆)cycloalkyle,

R_2 représente un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₃-C₆)cycloalkyle, un groupe (C₁-C₆)alkényle, un groupe (C₁-C₆)fluoroalkyle, un groupe (C₁-C₃)fluoroalcoxy ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alkyle, substitué (i) par un à trois groupes hydroxy, ou (ii) par un groupe NR_aR_b, où R_a et R_b représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle,

ou bien R_2 représente un groupe pyrrolidinylméthyle substitué par un à trois groupes hydroxy,

ledit groupe R_2 étant éventuellement substitué par un groupe -OCOR₃, dans lequel R₃ représente un dérivé d'acide aminé naturel ou non naturel ou un groupe pipéridyle de formule (B)



dans laquelle :

R₄ représente un hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₃)alkyle, un groupe hydroxy(C₁-C₃)alkyle ou un groupe -NR_aR_b, où R_a et R_b sont tels que définis précédemment et R₅ représente un hydrogène, un groupe (C₁-C₃)alkyle, un groupe -N(Me)₂, un groupe pipéridyle ou un groupe morpholinyle,

R₉ prend la même signification que R₂ et peut également représenter un atome d'hydrogène,

alternativement R₂ et R₉ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle choisi parmi les groupes pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, et pipéridinylpipéridinyle, ces hétérocycles pouvant être substitués par un à trois groupes choisis parmi hydroxy, (C₁-C₆)alkyle ou (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alkyle, ces deux derniers groupes étant substitués (i) par un à trois groupes hydroxy, ou (ii) par un groupe NR_aR_b, où R_a et R_b représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle,

X et Y représentent indépendamment un groupe phényle ou un groupe hétéroaryle, lesdits groupes hétéroaryle et phényle pouvant être substitués par un ou deux groupes indépendamment choisis parmi un groupe (C₁-C₂)alkyle, un groupe (C₁-C₂)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₂)fluoroalkyle, un groupe (C₁-C₂)fluoroalcoxy, un

groupe hydroxy, un groupe -COOH, un groupe -CONHR₆ et un groupe -NR_aR_b, où R_a et R_b sont tels que définis précédemment,

R₆ est un hydrogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle,

ledit groupe hétéroaryle étant choisi parmi un groupe thiényle, un groupe pyridyle, un groupe pyrimidinyle, un groupe thiazolyle, un groupe pyrrolyle et un groupe furanyle,

ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

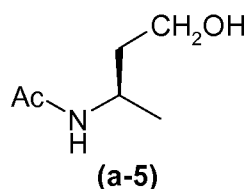
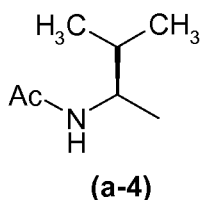
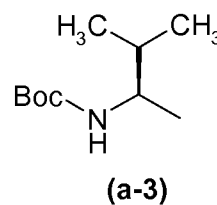
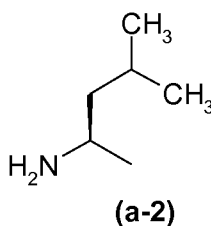
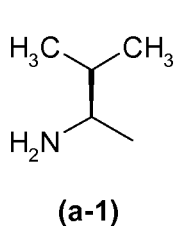
Ledit groupe dérivé d'acide aminé naturel ou non naturel peut dériver des 20 acides aminés naturels. Parmi lesdits acides aminés naturels, on peut en particulier citer la L-valine, la L-leucine, la L-sérine, la L-thréonine, la L-asparagine et l'acide aspartique.

Parmi les dérivés d'acide aminé non naturels, on peut citer les dérivés acylés des acides aminés naturels, à savoir comportant à la place du groupe -COOH terminal un groupe (C₁-C₃)alkylcarbonyle ou un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, notamment un groupe méthylcarbonyle donnant un dérivé acétylé ou encore un groupe tert-butoxycarbonyle donnant un dérivé Boc.

Des dérivés d'acides aminés de configuration D peuvent aussi être utilisés.

Selon un aspect de l'invention, le groupe hétéroaryle est choisi parmi un groupe thiényle, un groupe furanyle et un groupe pyridyle.

Selon un aspect particulier de l'invention, R₃ représente une des formules (a-1) à (a-5) suivantes :



où Boc représente un groupe tert-butoxycarbonyle et Ac un groupe acétyle, ainsi que leurs énantiomères.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables on peut notamment citer l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide trifluoroacétique, l'acide fumarique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide ascorbique et l'acide maléique.

Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- (C_t-C_z) où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 6, une chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone, par exemple (C_1-C_3) une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone ;
- « halogène » un atome choisi parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode, notamment parmi le fluor, le chlore, le brome ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, pentyle, etc ;
- un groupe alkényle : un groupe aliphatique linéaire ou ramifié comprenant une ou deux insaturations. A titre d'exemple, on peut citer les groupes éthényle, propényle, isopropényle, butényle, isobutényle, tert-butényle, pentényle, etc.,
- un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique. A titre d'exemples, on

peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc ;

- un groupe alcoxy : un groupe -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;

- un groupe phényle, à la fois le groupe phényle (monovalent) et le groupe divalent correspondant phénylène ;

- un groupe hétéroaryle, à la fois le groupe hétéroaryle (monovalent) et le groupe divalent correspondant hétéroarylène, ledit groupe hétéroaryle représentant un groupe mono ou bicyclique, aromatique ou non, comprenant un ou deux hétéroatomes tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre ;

- un groupe fluoroalkyle et un groupe fluoroalcoxy, respectivement un groupe alkyle et un groupe alcoxy, tels que définis précédemment, substitués par au moins un atome de fluor. A titre d'exemples, on peut citer les groupes perfluoroalkyles, tels le trifluorométhyle ou le perfluoropropyle.

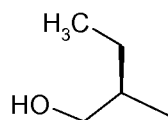
Selon un mode de réalisation particulier, le groupe R_1 représente un groupe éthyle ou un groupe isopropyle.

Selon un mode de réalisation particulier, les groupes X et Y ne sont pas substitués.

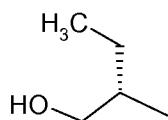
Selon un autre mode de réalisation particulier, lorsque l'un au moins des groupes X et Y est substitué, il comporte un ou deux groupes de substitution et ledit groupe de substitution est avantageusement indépendamment choisi parmi un groupe (C_1-C_2) alkyle, un groupe (C_1-C_2) fluoroalkyle, un groupe (C_1-C_2) alcoxy, un groupe (C_1-C_2) fluoroalcoxy, un atome d'halogène, un groupe hydroxy et un groupe $-COOH$.

Toujours selon cet autre mode de réalisation, lorsque Y est un groupe hétéroaryle et est monosubstitué, la substitution se situe avantageusement en position 3 ou 5.

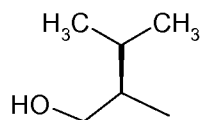
Selon un autre mode de réalisation particulier, le groupe R_2 représente l'une des formules suivantes, le groupe R_9 étant alors un atome d'hydrogène :



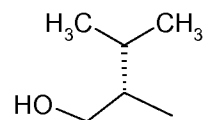
(b-1)



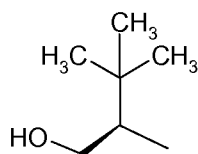
(b-2)



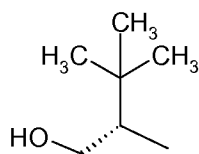
(b-3)



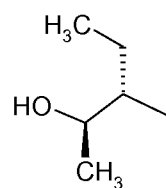
(b-4)



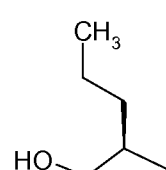
(b-5)



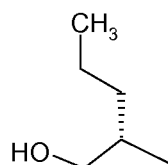
(b-6)



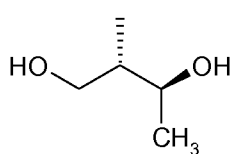
(b-7)



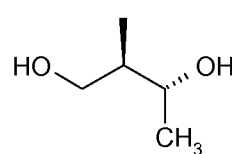
(b-8)



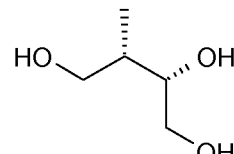
(b-9)



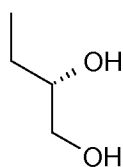
(b-10)



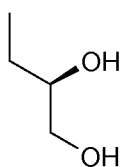
(b-11)



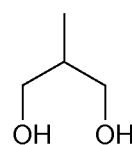
(b-12)



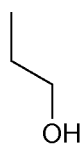
(b-13)



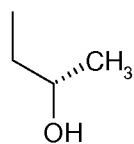
(b-14)



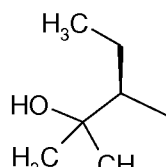
(b-15)



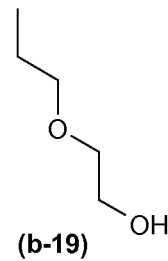
(b-16)



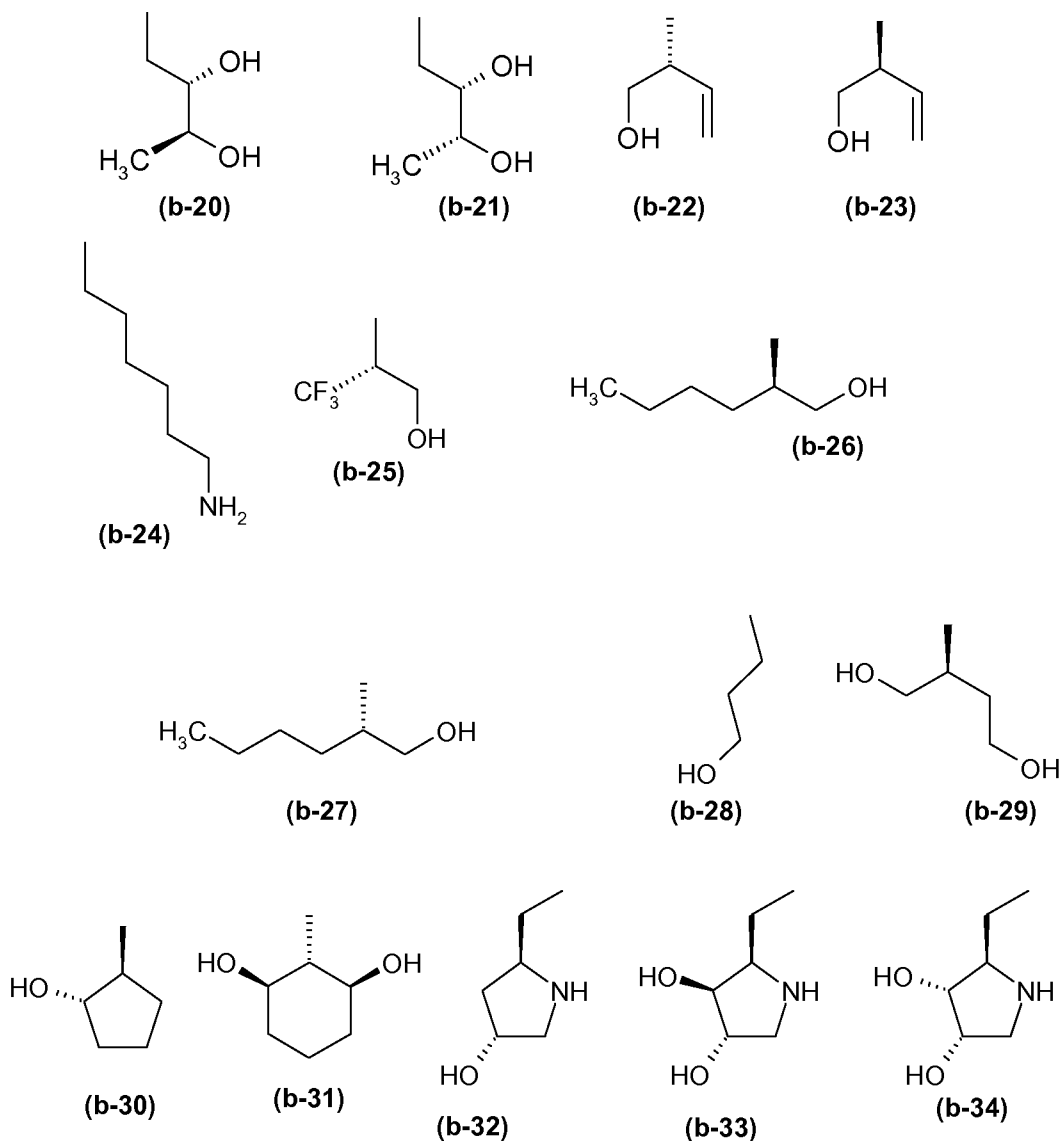
(b-17)



(b-18)



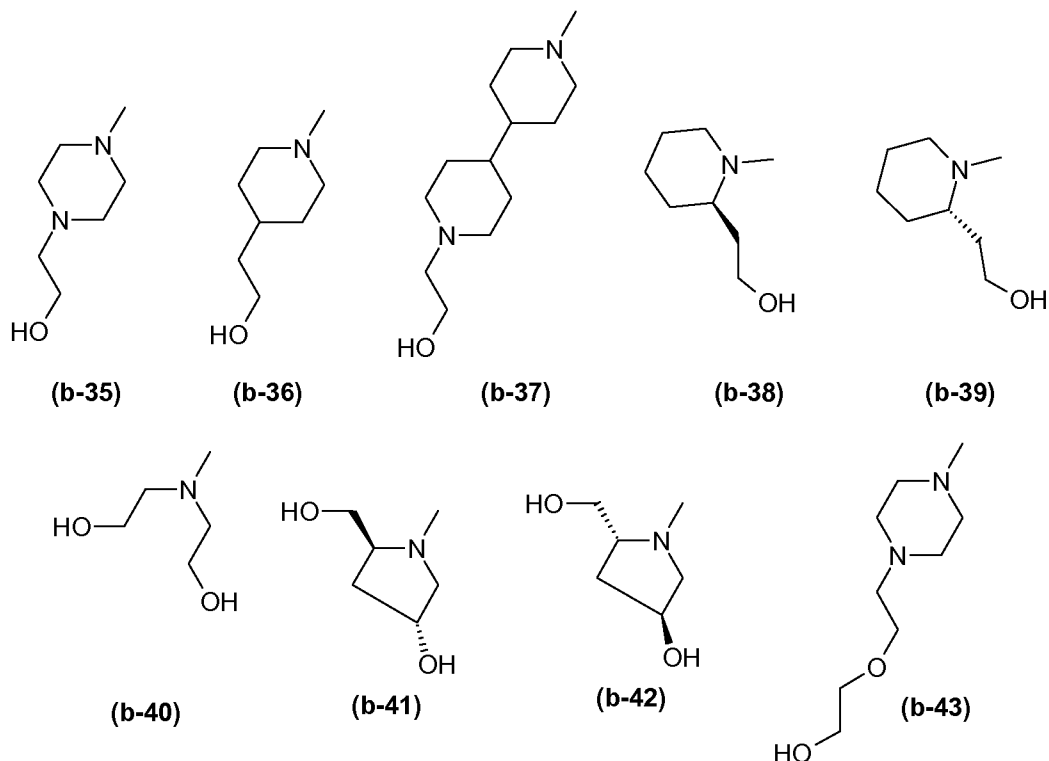
(b-19)



Selon un mode de réalisation encore plus particulier, le groupe R_2 représente l'une des formules (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) ou (b-15) telles que définies ci-dessus.

Selon un mode de réalisation particulier, lorsque R_2 et R_9 forment ensemble un hétérocycle, le groupe pyrrolidinyle est avantageusement un groupe pyrrolidin-1-yle, le groupe pipéridinyle est avantageusement un groupe pipéridin-1-yle, le groupe pipérazinyle est avantageusement un groupe pipérazin-1-yle et le groupe pipéridinylpipéridinyle est avantageusement un groupe pipéridin-4-ylpipéridin-1-yle.

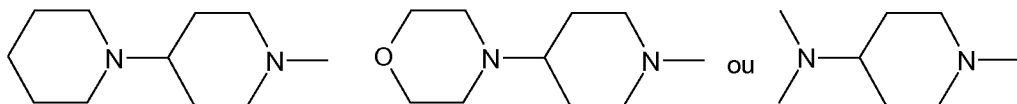
Selon encore un autre mode de réalisation particulier le groupement NR_2R_9 représente l'une des formules suivantes :



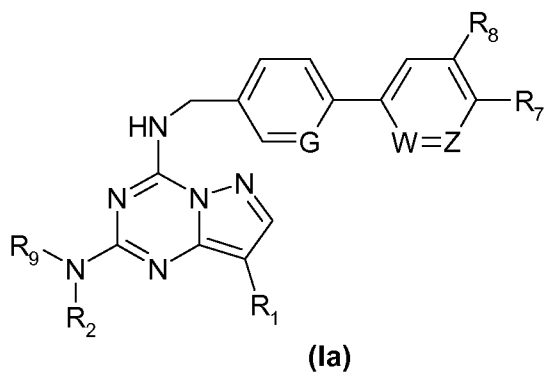
Selon encore un autre mode de réalisation particulier, le groupement NR_2R_9 présente l'une des formules (b-35) à (b-43), à l'exclusion des groupements (b-38) et (b-39).

Selon un autre mode de réalisation encore plus particulier, l'invention est relative à des composés de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle R_1 représente un groupe isopropyle ; R_2 représente un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$, un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{fluoroalkyle}$, un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{fluoroalcoxy}$ ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxy}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$, ledit groupe étant substitué par un à trois groupes hydroxy et avantageusement représente l'une des formules (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) ou (b-15) telles que définies ci-dessus ; et X et Y sont tels que définis ci-dessus et ne sont pas substitués et sont avantageusement indépendamment un groupe phényle, un groupe pyridyle ou un groupe thiényle, étant entendu que X et Y ne sont pas simultanément un groupe thiényle ou un groupe pyridyle.

Selon encore un autre mode de réalisation particulier, le groupe pipéridyle de formule (B) est un groupe :



Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un premier groupe de composés de formule **(Ia)**, couverts par la formule **(I)** :



5 dans laquelle :

R_1 est tel que défini précédemment et est avantageusement un groupe isopropyle,

R₂ et R₉ représentent indépendamment un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)fluoroalkyle, un groupe (C₁-C₃)fluoroalcoxy ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alkyle, ledit groupe étant substitué par un à trois groupes hydroxy avec R₉ pouvant représenter un atome d'hydrogène et R₂ représente avantageusement l'une des formules (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) ou (b-15) telles que définies ci-dessus, tandis que R₉ est un atome d'hydrogène,

ou bien R₂ et R₉ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un
15 groupe pipéridin-1-yle ou pipéridin-4-ylpipéridin-1-yle, ledit groupe étant substitué par un
à trois groupes (C₁-C₆)alkyle substitué par un groupe hydroxy et R₂ et R₉ pris ensemble
représentent avantageusement l'une des formules (**b-37**), (**b-38**), (**b-39**) ou (**b-40**) telles
que définies ci-dessus,

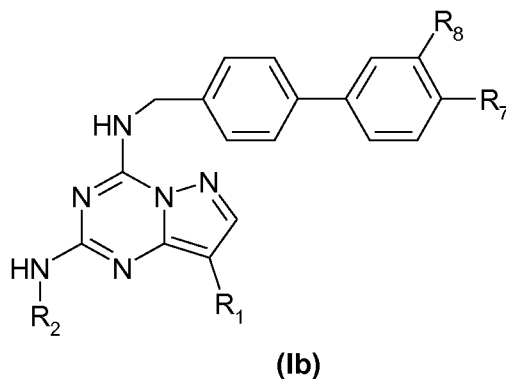
20 R₇ et R₈ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₂)alkyle, un groupe (C₁-C₂)fluoroalkyle, un groupe (C₁-C₂)alcoxy, un groupe (C₁-C₂)fluoroalcoxy, un atome d'halogène, un groupe hydroxy ou un groupe -COOH,

G représente -CH=, ou -N=, et

lorsque G représente $-\text{CH}=\text{}$, les groupes W et Z représentent soit simultanément $-\text{CH}=\text{}$, soit l'un représente $-\text{N}=\text{}$ et l'autre représente $-\text{CH}=\text{}$,

25 lorsque G représente -N=, alors W et Z représentent -CH=.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un deuxième groupe de composés de formule **(Ib)**, couverts par la formule **(I)** :



dans laquelle :

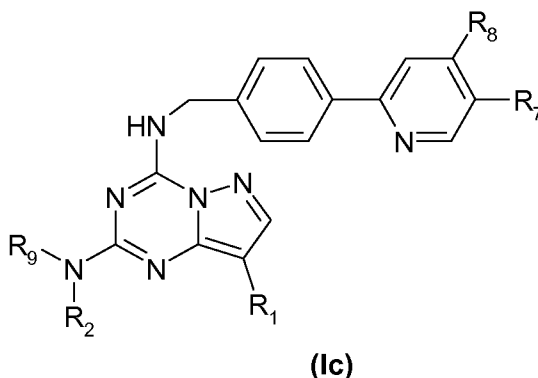
5 R_1 est tel que défini précédemment et est avantageusement un groupe isopropyle,

R_2 représente un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)fluoroalkyle, un groupe (C₁-C₃)fluoroalcoxy ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alkyle, ledit groupe étant substitué par un à trois groupes hydroxy, et avantageusement représente l'une des formules

10 **(b-1)**, **(b-2)**, **(b-10)**, **(b-11)**, **(b-13)**, **(b-14)** ou **(b-15)** telles que définies ci-dessus, et

R_7 et R_8 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₂)alkyle, un groupe (C₁-C₂)fluoroalkyle, un groupe (C₁-C₂)alcoxy, un groupe (C₁-C₂)fluoroalcoxy, un atome d'halogène, un groupe hydroxy ou un groupe -COOH.

15 Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un troisième groupe de composés de formule **(Ic)**, couverts par la formule **(I)** :



dans laquelle :

R_1 est tel que défini précédemment et est avantageusement un groupe éthyle ou

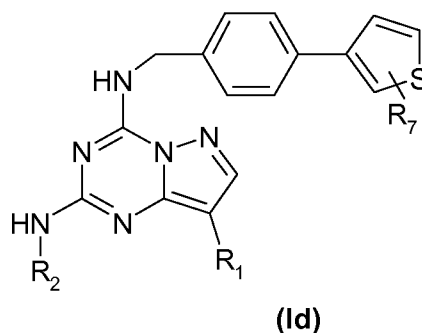
20 isopropyle,

soit R_9 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un groupe (C_1-C_6) alkyle, un groupe (C_1-C_6) fluoroalkyle, un groupe (C_1-C_3) fluoroalcoxy ou un groupe (C_1-C_6) alcoxy (C_1-C_6) alkyle, ledit groupe étant substitué par un à trois groupes hydroxy, et
5 ou **(b-15)** telles que définies ci-dessus,

soit R_2 et R_9 forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pipéridin-1-yle ou pipéridin-4-ylpipéridin-1-yle, ledit groupe étant substitué par un à trois groupes (C_1-C_6) alkyle substitué par un groupe hydroxy et R_2 et R_9 pris ensemble
10 représentent avantageusement l'une des formules **(b-37)**, **(b-38)**, **(b-39)** ou **(b-40)** telles que définies ci-dessus, et

R_7 et R_8 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_2) alkyle, un groupe (C_1-C_2) fluoroalkyle, un groupe (C_1-C_2) alcoxy, un groupe (C_1-C_2) fluoroalcoxy, un atome d'halogène, un groupe hydroxy ou un groupe $-COOH$.

15 Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un troisième groupe de composés de formule **(Id)**, couverts par la formule **(I)** :



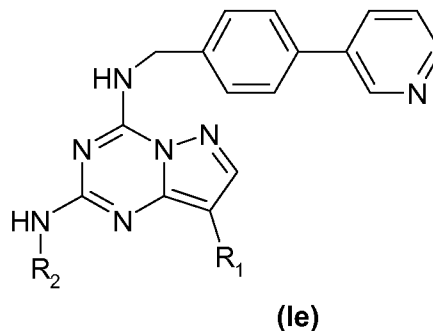
dans laquelle :

20 R_1 est tel que défini précédemment et est avantageusement un groupe isopropyle,

R_2 représente un groupe (C_1-C_6) alkyle, un groupe (C_1-C_6) fluoroalkyle, un groupe (C_1-C_3) fluoroalcoxy ou un groupe (C_1-C_6) alcoxy (C_1-C_6) alkyle, ledit groupe étant substitué par un à trois groupes hydroxy, et avantageusement représente l'une des formules
25 **(b-1)**, **(b-2)**, **(b-10)**, **(b-11)**, **(b-13)**, **(b-14)** ou **(b-15)** telles que définies ci-dessus, et

R₇ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₂)alkyle, un groupe (C₁-C₂)fluoroalkyle, un groupe (C₁-C₂)alcoxy, un groupe (C₁-C₂)fluoroalcoxy, un atome d'halogène, un groupe hydroxy ou un groupe -COOH.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un quatrième groupe de
5 composés de formule (Ie), couverts par la formule (I) :

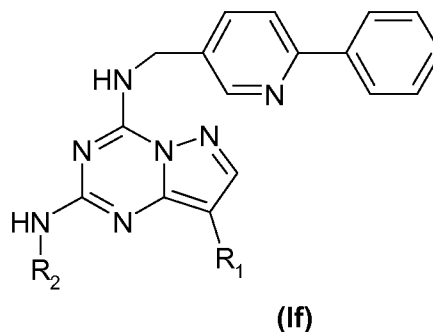


dans laquelle :

R₁ est tel que défini précédemment et avantageusement un groupe isopropyle,

R₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)fluoroalkyle, un
10 groupe (C₁-C₃)fluoroalcoxy ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alkyle, ledit groupe étant substitué par un à trois groupes hydroxy, et avantageusement représente l'une des formules **(b-1)**, **(b-2)**, **(b-10)**, **(b-11)**, **(b-13)**, **(b-14)** ou **(b-15)** telles que définies ci-dessus.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un cinquième groupe de
composés de formule (If), couverts par la formule (I) :



dans laquelle :

R₁ est tel que défini précédemment et avantageusement un groupe isopropyle,

R₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)fluoroalkyle, un
groupe (C₁-C₃)fluoroalcoxy ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alkyle, ledit groupe étant
20 substitué par un à trois groupes hydroxy, et avantageusement représente l'une des formules **(b-1)**, **(b-2)**, **(b-10)**, **(b-11)**, **(b-13)**, **(b-14)** ou **(b-15)** telles que définies ci-dessus.

Les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** et **(If)** font également partie de l'invention.

Parmi les composés de formule **(I)** de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

- (*R*) 2-(1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-(4-phénylbenzylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**1**)

- (*R*) 2-(1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**2**)

- Sel de fumarate du (*R*) 2-(1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**3**)

- (*S*) 2-(1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**4**)

- Sel de fumarate du (*S*) 2-(1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**5**)

- (*R*) 2-(1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(thiophén-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**6**)

- (*S*) 2-(1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(thiophén-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**7**)

- (*S*) 2-(1,2-dihydroxypropan-3-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**8**)

- Sel de fumarate du (*S*) 2-(1,2-dihydroxypropan-3-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**9**)

- (*R*) 2-(1,2-dihydroxypropan-3-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**10**)

- Sel de fumarate du (*R*) 2-(1,2-dihydroxypropan-3-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**11**)

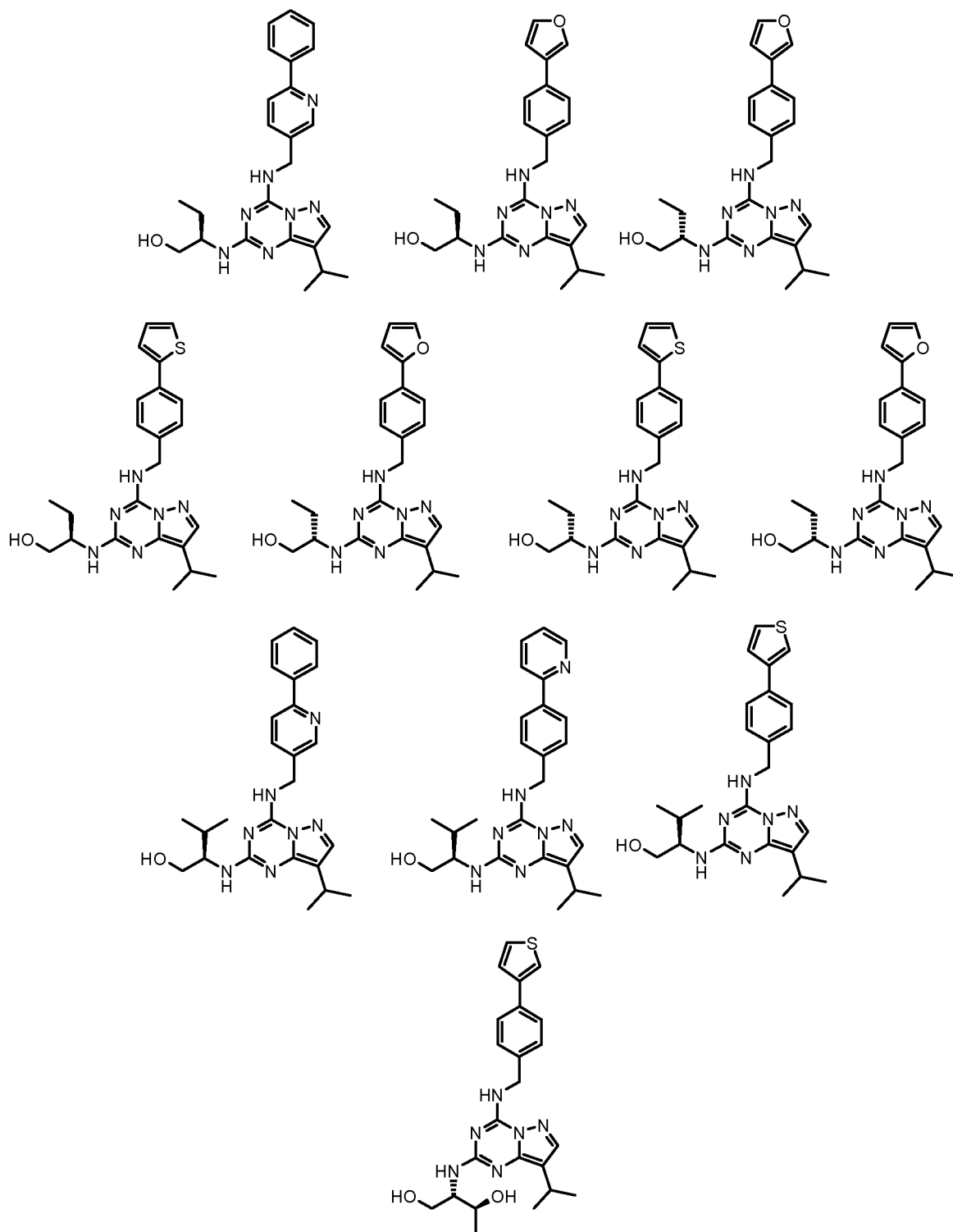
- (*2R,3R*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**12**)

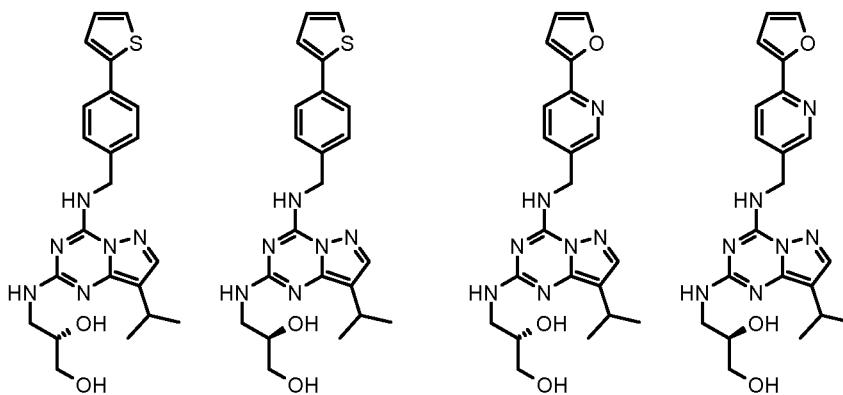
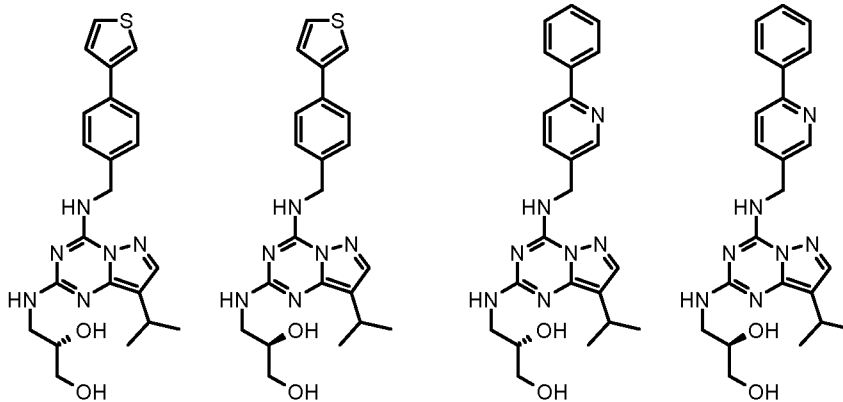
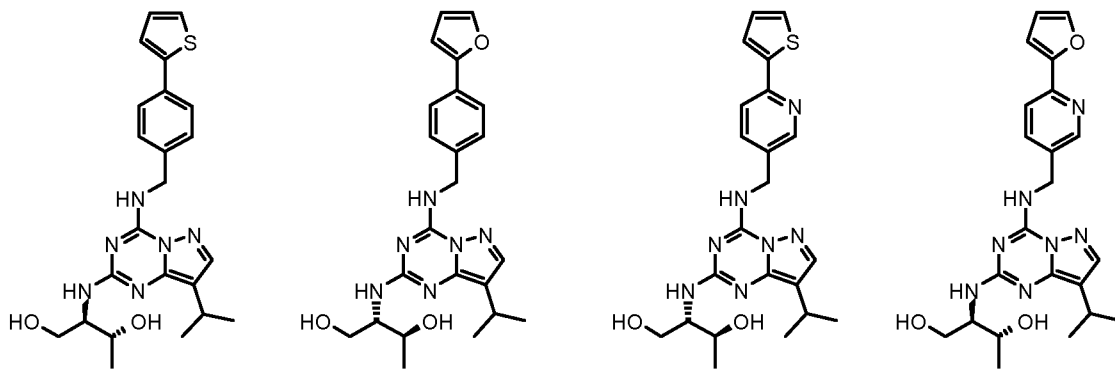
- sel de fumarate du (*2R,3R*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**13**)

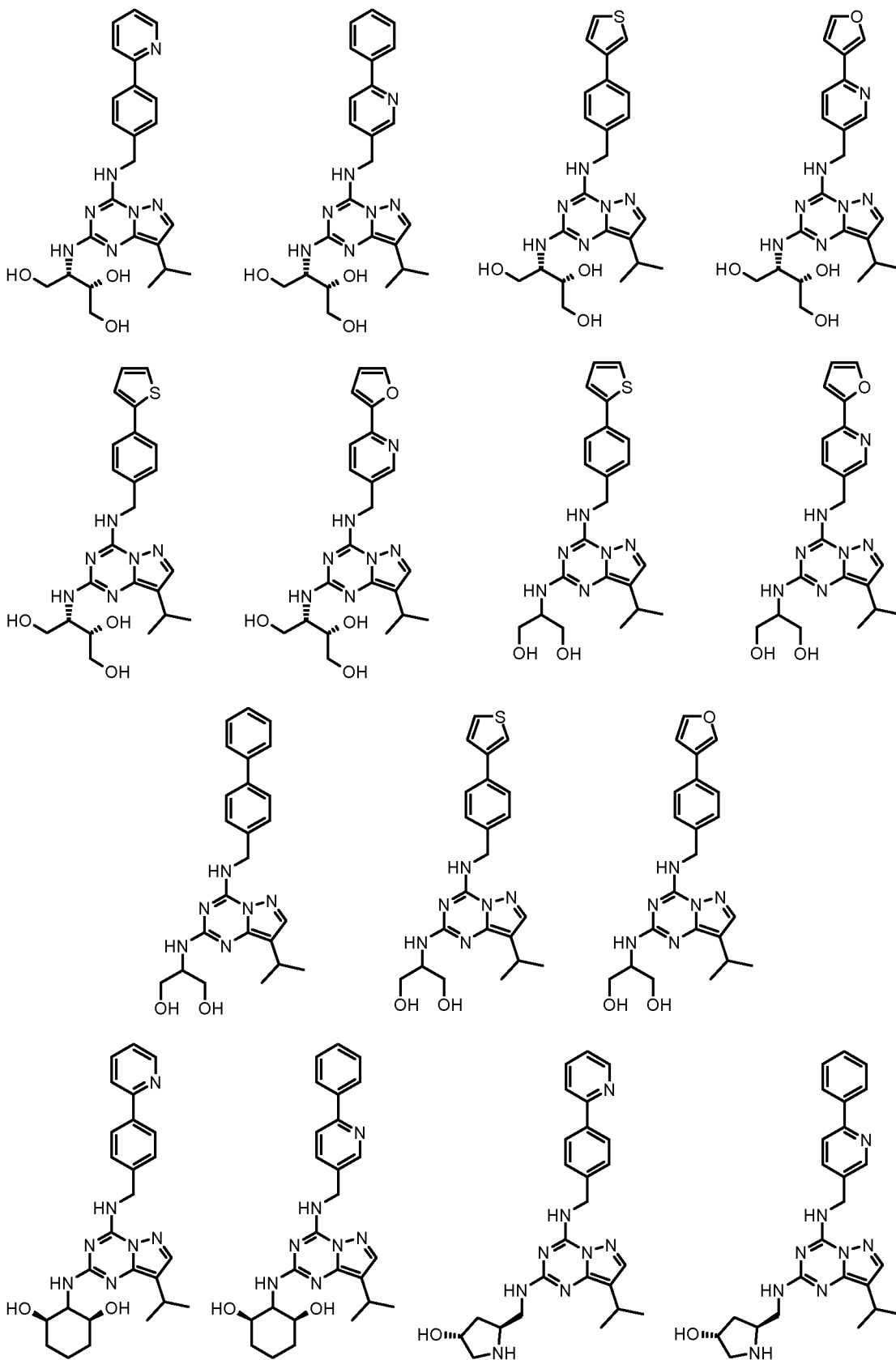
- (2*S*,3*S*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**14**)
- Sel de fumarate du (2*S*,3*S*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**15**)
- 5 - (2*R*,3*R*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(thiophén-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**16**)
- 2-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**17**)
- Sel de fumarate du 2-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**18**),
- 10 - 2-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**19**)
- (*S*) 2-(-1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**20**)
- 15 - (2*S*,3*S*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**21**)
- (*S*) 2-(-1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**22**)
- (2*R*,3*R*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**23**)
- 20 - 2-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**24**)
- (*R*) 2-(1-hydroxy-4-méthylpent-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**25**)
- 25 - (*S*) 2-(1-hydroxy-4-méthylpent-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**26**)
- (*S*) 2-(1-hydroxy-3,3-diméthylbut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**27**)
- (*S*) 2-(1-hydroxy-3-méthylbut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**28**)
- 30 - 2-[4-[1-[8-isopropyl-4-[[4-(pyridin-2-yl)phényl]méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-2-yl]pipéridin-4-yl]pipéridin-1-yl]éthanol (**29**)

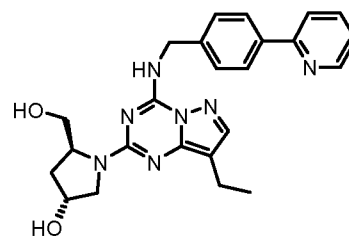
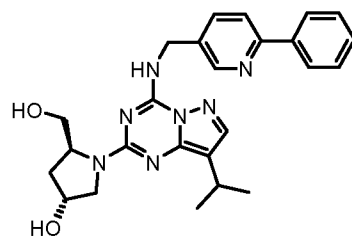
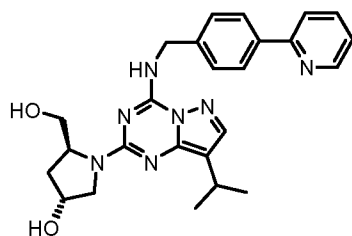
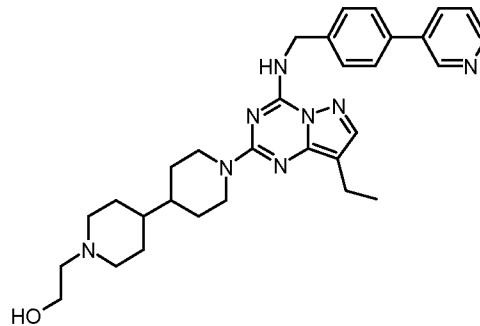
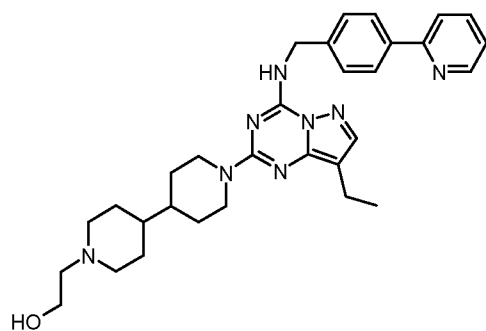
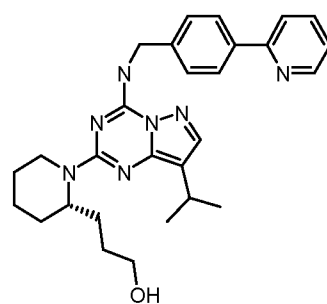
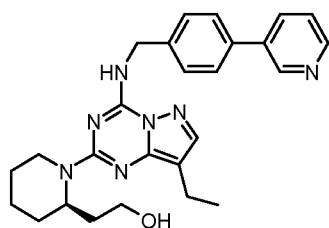
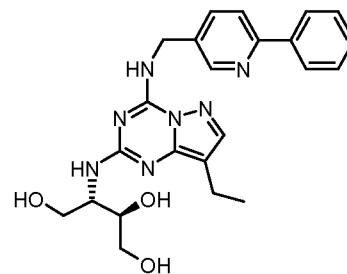
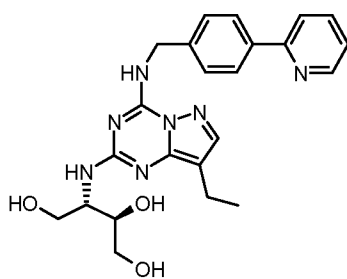
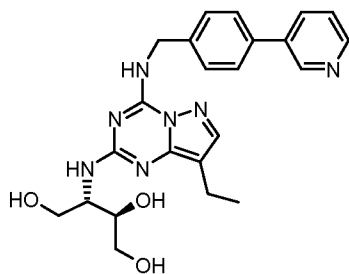
- 2-[4-[8-isopropyl-4-[[4-(pyridin-2-yl)phényl]méthylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-2-yl]pipérazin-1-yl]éthanol (**30**)
 - (*R*) 2-(1,2-dihydroxypropan-3-ylamino)-8-éthyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (**31**)
 - 5 - [(2*R*)-3-[[8-éthyl-4-[[4-(2-pyridyl)phenyl]methyl-amino]pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]amino]-2-hydroxy-propyl] (2*R*)-2-Bocamino-3-methyl-butanoate (**32**)
 - [(2*R*)-3-[[8-éthyl-4-[[4-(2-pyridyl)phenyl]methylamino]pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]amino]-2-hydroxy-propyl] (2*R*)-2-amino-3-methyl-butanoate (**33**) à l'état de base ou de sel notamment de dichlorhydrate
 - 10 - (*S*) 2-(1,2-dihydroxypropan-3-ylamino)-8-éthyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (**34**)
 - (*S*) 8-éthyl-2-(-1-hydroxybut-2-ylamino)-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (**35**)
 - (*R*) 8-éthyl-2-(-1-hydroxybut-2-ylamino)-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (**36**)
 - 15 - 2-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-8-éthyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (**37**)
 - 2-[(2*S*)-1-[8-éthyl-4-[[4-(2-pyridyl)phényl]méthylamino]pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]-2-pipéridyl]éthanol (**38**)
 - 20 - 2-[[8-éthyl-4-[[4-(2-pyridyl)phényl]méthylamino]-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]-(2-hydroxyéthyl)amino]éthanol (**39**)
 - (2*R*,3*R*)-2-[[8-éthyl-4-[[4-(2-pyridyl)phényl]méthylamino]pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]amino]butane-1,3-diol (**40**)
 - (2*S*,3*S*)-2-[[8-éthyl-4-[[4-(2-pyridyl)phényl]méthylamino]pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]amino]butane-1,3-diol (**41**)
 - 25
- ainsi que leurs éventuels sels d'acides pharmaceutiquement acceptables.

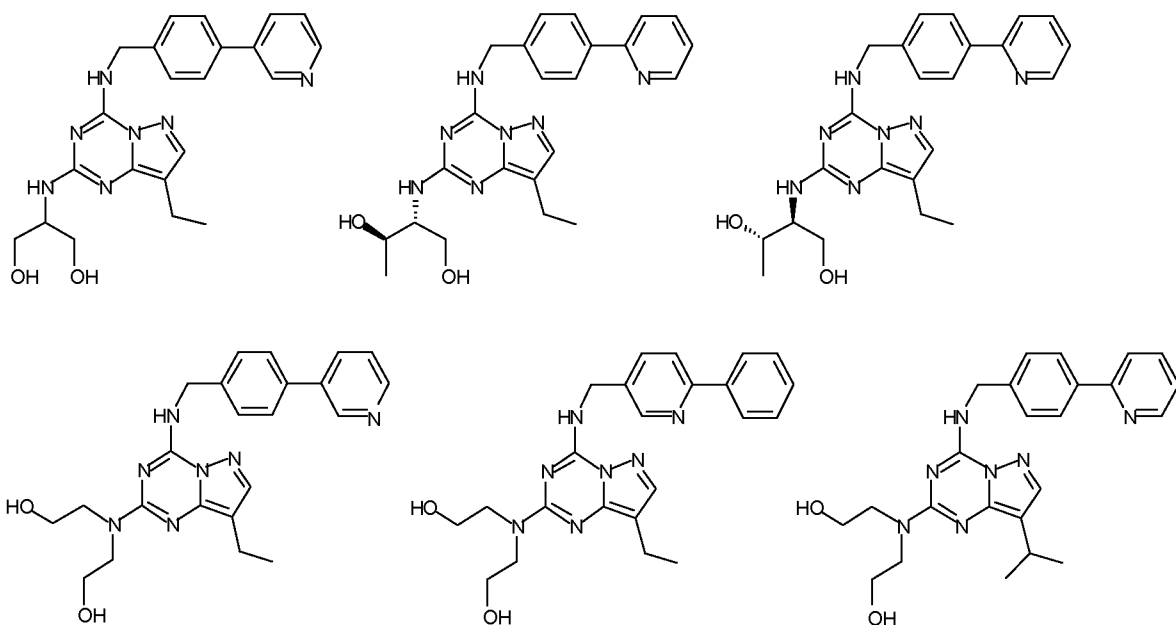
Les composés suivants font également partie de l'invention.







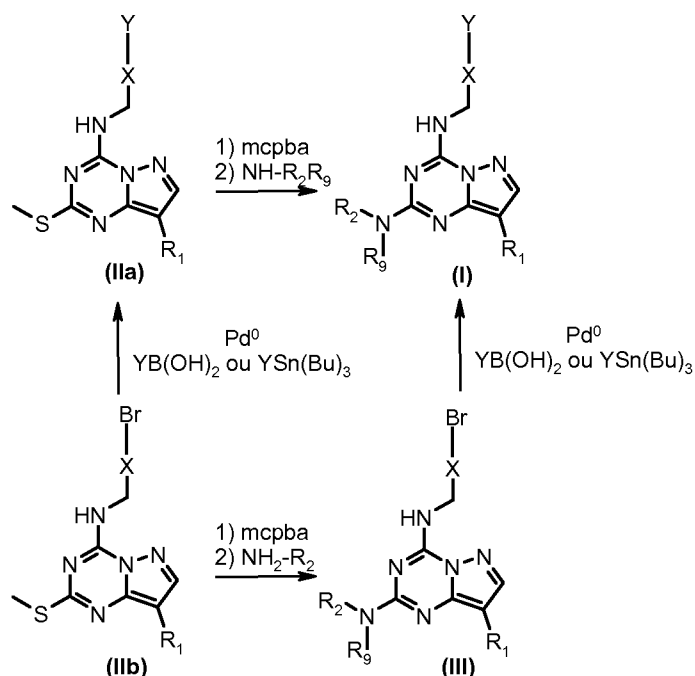




- et leurs sels d'acides pharmaceutiquement acceptables.

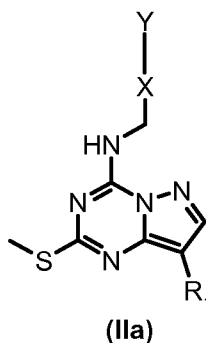
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I).

- 5 Les composés de l'invention peuvent être préparés selon différentes méthodes décrites selon le Schéma 1 décrit ci-dessous :

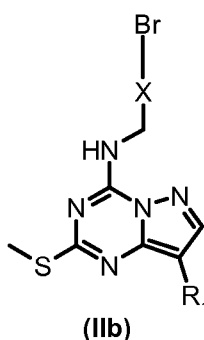
Schéma 1

Selon le schéma 1, le composé de formule (IIa), où X, Y et R₁ sont tels que définis précédemment, est soumis à une réaction d'oxydation en présence d'acide méta-chloroperbenzoïque (acide méta-chloroperbenzoïque) par exemple dans le dichlorométhane à 0°C, pour conduire à la sulfone correspondante. Cette dernière est engagée directement dans une réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAR) en présence d'une amine primaire de formule NH-R₂R₉, où R₂ et R₉ sont tels que définis précédemment, à une température variant de 100 à 180°C, par exemple à 140°C, pour conduire au composé de formule (I). Alternativement, on peut également préparer les composés de type (I) à partir des composés de formule (IIb). Ces composés (IIb) où X et R₁ sont tels que définis précédemment, sont initialement engagés dans une réaction de couplage catalysée par un métal comme par exemple le palladium (réaction de Suzuki-Miyaura ou de Stille) ou le nickel, pour donner les intermédiaires (IIa). Ces mêmes composés (IIb) peuvent être oxydés en présence d'acide méta-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane à 0°C pour conduire à la sulfone qui est déplacée par une amine primaire (S_NAR) pour donner les composés de formule (III). Ces derniers, soumis à une réaction de couplage catalysée par un métal comme par exemple le palladium ou le nickel, conduisent aux composés de formule (I).

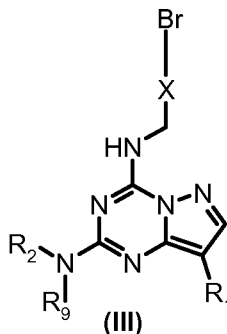
Ainsi, la présente invention concerne selon un de ses aspects un procédé de préparation d'un composé de formule (I) conforme à l'invention, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (IIa) qui suit :



- 5 dans laquelle X, Y et R₁ sont tels que définis précédemment, avec de l'acide méta-chloroperbenzoïque dans une réaction d'oxydation et en ce qu'on engage la sulfone obtenue directement dans une réaction de substitution nucléophile en présence d'une amine primaire de formule NH₂-R₂, où R₂ est tel que défini précédemment, à une température variant de 100 à 180°C, par exemple à 140°C, pour conduire au composé de formule (I),
- 10 ou bien en ce que l'on fait réagir un composé de formule (IIb)



- dans laquelle X et R₁ sont tels que définis précédemment, avec un métal comme par exemple le palladium ou le nickel, pour donner un composé de formule (IIa) tel que défini ci-dessus, ou alternativement, en ce que l'on fait réagir un composé de formule (IIb) tel
- 15 que défini ci-dessus, avec de l'acide méta-chloroperbenzoïque dans une réaction d'oxydation, la sulfone obtenue étant directement engagée dans une réaction de substitution nucléophile en présence d'une amine primaire de formule NH-R₂R₉, où R₂ et R₉ sont tels que définis précédemment, pour donner un composé de formule (III) :



dans laquelle X_1 , R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment, que l'on soumet à une réaction de couplage catalysée par un métal comme par exemple le palladium ou le nickel, pour conduire à un composé de formule (I).

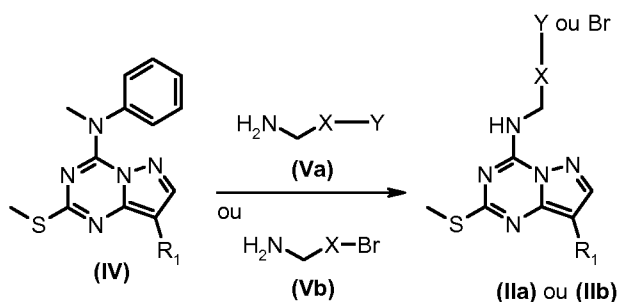
5

On décrit ci-après les méthodes de préparation des dérivés de formule (IIa) ou (IIb) qui sont utilisés pour la préparation des composés de formule (I) de l'invention.

Les dérivés de formule (IIa) ou (IIb) peuvent être préparés à partir des composés (IV) par la méthode décrite dans le document « pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine as a purine bioisostere: access to potent cyclin-dependent kinase inhibitor (R)-roscovitine analogue », *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 655.

De façon générale, on fait réagir les 4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-thiométhylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazines substituées en position 8 (IV), où R_1 est tel que défini précédemment avec les aryl- ou hétéroarylméthylèneamines (V), où X et Y sont tels que définis précédemment, à une température variant de 100 à 180 °C, par exemple à 140 °C pour conduire aux composés de formule (IIa) ou (IIb) selon le Schéma 2 décrits ci-dessous :

Schéma 2



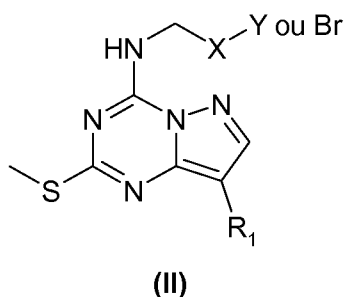
20

Les composés de formule (IV), lorsqu'ils ne sont pas disponibles commercialement, peuvent être préparés à partir des procédés décrits dans la littérature, par exemple dans la publication « pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine as a purine bioisostere : access to potent cyclin-dependent kinase inhibitor (R)-roscovitine analogue », citée plus haut.

Les composés de formule (V), lorsqu'ils ne sont pas disponibles commercialement, peuvent être préparés à partir des procédés décrits dans la littérature, par exemple dans la publication WO 2003/022805.

Dans les schémas généraux de synthèse 1 et 2, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formule (II)



dans laquelle :

X, Y et R₁ sont tels que définis précédemment.

Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I). Des exemples de composés de formule (II) sont donnés dans le tableau 1 ci-après.

Les exemples qui suivent décrivent également la préparation de composés de formule (I) conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer l'invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau 2, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans les préparations et exemples qui suivent :

- PF = Point de Fusion (en degré Celsius) tel que mesuré sur un appareil Büchi B545 avec un gradient de température de 1°C par minute.

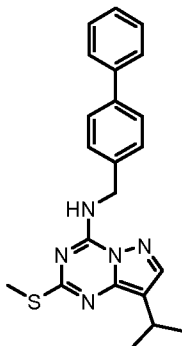
- RMN = résonance magnétique nucléaire réalisée avec un spectromètre Bruker 300 MHz ou 400 MHz. Les solvants employés sont le DMSO-*d*₆ et le CDCl₃ et les déplacements chimiques sont exprimés par rapport au TMS. Les abréviations utilisées sont :

- s = singulet,
- d = doublet,
- dd = doublet dédoublé,
- t = triplet,
- m = multiplet,
- sél = singulet élargi.

I. Préparation des INTERMEDIAIRES

Préparation I.1

8-Isopropyl-2-(méthylsulfanyl)-4-(4-phénylbenzylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IIa.1).

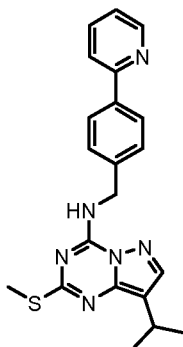


Dans un tube scellé, une solution de 8-isopropyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-(méthylsulfanyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (114 mg, 0,36 mmol) et de 4-phénylbenzylamine (100 mg, 0,55 mmol) est chauffé à 140°C pendant 24 h. Après refroidissement, le solvant est évaporé. Le composé brut recueilli est purifié par chromatographie flash (EP/Et₂O 9:1) pour donner **IIa.1** (95 mg, 67%). PF = 134-135 °C (MeOH). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (s, 1H, H_{arom}), 7,59-7,56 (m, 4H, H_{arom}), 7,45-7,34 (m, 5H, H_{arom}), 6,93 (sél, 1H, NH), 4,85 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz, CH₂), 3,18 (hept, 1H,

$J = 7,2$ Hz, CH), 2,58 (s, 3H, CH₃), 1,33 (d, 6H, $J = 7,2$ Hz, 2 CH₃). SM (ESI): m/z 390 (MH⁺).

Préparation I.2

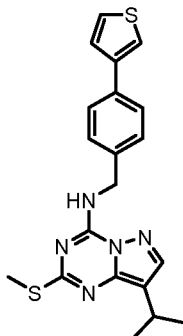
8-Isopropyl-2-(méthylsulfanyl)-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IIa.2)



Selon les mêmes conditions conduisant à la préparation du composé **IIa.1**, le composé **IIa.2** est préparé à partir de 8-isopropyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-(méthylsulfanyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine et de 4-(pyridin-2-yl)benzylamine. Rdt = 60%. PF = 136-138°C (EtOH). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz, H_{arom}), 8,00 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H_{arom}), 7,82-7,72 (m, 3H, H_{arom}), 7,49 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H_{arom}), 7,26 (dd, 1H, $J = 4,7, 7,2$ Hz, H_{arom}), 6,76 (sél, 1H, NH), 4,86 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, CH₂), 3,16 (hept, 1H, $J = 7,0$ Hz, CH), 2,57 (s, 3H, CH₃), 1,33 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2 CH₃). SM (ESI): m/z 391 (MH⁺).

Préparation I.3

8-Isopropyl-2-(méthylsulfanyl)-4-[4-(thiophén-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IIa.3)



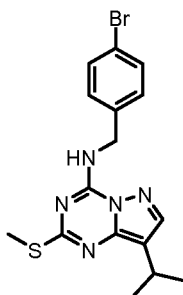
Selon les mêmes conditions conduisant à la préparation du composé **IIa.1**, le composé **IIa.3** est préparé à partir de 8-isopropyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-(méthylsulfanyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine et de 4-(thiophén-3-yl)benzylamine.

5 Rdt = 74%. PF = 141-143°C (EtOH). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (s, 1H, H_{arom}), 7,57 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,45-7,36 (m, 5H, H_{arom}), 6,78 (sél, 1H, NH), 4,81 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂), 3,16 (hept, 1H, *J* = 7,0 Hz, CH), 2,58 (s, 3H, CH₃), 1,33 (d, 6H, *J* = 7,0 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): *m/z* 396 (MH⁺).

10

Préparation I.4

4-(4-Bromobenzylamino)-8-isopropyl-2-(méthylsulfanyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IIb.4)

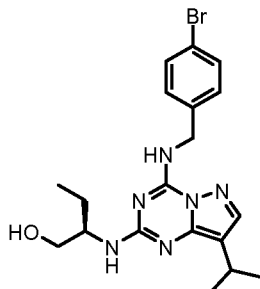


Selon les mêmes conditions conduisant à la préparation du composé **IIa.2**, le composé **IIb.4** est préparé à partir de 8-isopropyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-(méthylsulfanyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine et de 4-bromobenzylamine. Rdt = 75%. PF = 171-172°C (EtOH). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (s, 1H, H_{arom}), 7,47 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,24 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 6,76 (sél, 1H, NH), 4,75 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂), 3,15 (hept, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH), 2,56 (s, 3H, CH₃), 1,33 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): *m/z* 394 (Br⁸¹, MH⁺), 392 (Br⁷⁹, MH⁺).

20

Préparation I.5

(R) 2-(1-Hydroxybut-2-ylamino)-4-(4-bromobenzylamino)-8-isopropylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (III.5)

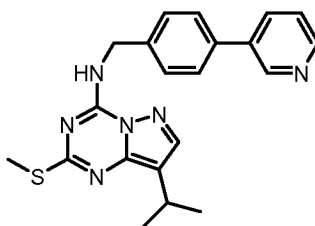


Une solution de **IIb.4** (200 mg, 0,51 mmol) dans le dichlorométhane (CH_2Cl_2) (6 mL) est agitée à 0 °C. L'acide méta-chloroperbenzoïque 70-75% (126 mg, 0,51 mmol) est ajouté, puis la solution est agitée pendant 1 h. La même quantité d'acide est additionnée une seconde fois. La solution finale est agitée pendant 2 h à 0°C. Après ajout d'une solution de NaHCO_3 , l'extraction liquide-liquide est réalisée. La phase organique isolée est lavée par une solution de NaCl , séchée sur MgSO_4 , puis évaporée sous pression réduite. La sulfone est obtenue avec un rendement quantitatif, puis engagée dans l'étape suivante sans autre purification. Une solution de sulfone (216 mg, 0,51 mmol) et de (*R*)-(-)-2-aminobutanol commercial (247 μL , 2,62 mmol) est chauffée à 140°C pendant 24 h. Après refroidissement, le solvant est évaporé. Le composé brut recueilli est purifié par chromatographie flash (EP/AcOEt 9:1 à 6:4) pour donner **III.5** (103 mg, 47%). Huile. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (s, 1H, H_{arom}), 7,42 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,15 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,10 (sél, 1H, NH), 5,15 (sél, 1H, NH), 4,61 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, CH_2), 3,93-3,61 (m, 3H, CH + CH_2), 3,00 (hept, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH), 1,70-1,52 (m, 2H, CH_2), 1,25 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH_3), 1,00 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3). SM (ESI): m/z 435 (Br^{81} , MH^+), 433 (Br^{79} , MH^+).

20

Préparation I.6

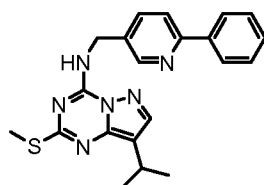
8-Isopropyl-2-méthylsulfanyl-4-[4-(pyridin-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**IIa.4**)



Selon les mêmes conditions conduisant à l'obtention du composé **IIa.2**, le composé **IIa.4** est obtenu à partir de la 8-isopropyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-(méthylsulfanyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine et de 4-(pyridin-3-yl)benzylamine. Rdt = 65%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,83 (s, 1H, H_{arom}), 8,60 (d, 1H, H_{arom}), 7,88 (d, 1H, H_{arom}), 7,76(s, 1H, H_{arom}), 7,58 (d, 2H, H_{arom}), 7,51 (d, 2H, H_{arom}), 7,42 (m, 1H, H_{arom}), 6,78 (t, 1H, NH); 4,87 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂), 3,17 (hept, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH), 2,55 (s, 3H, CH₃); 1,35 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): *m/z* 391 (MH⁺).

Préparation I.7

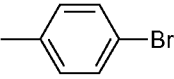
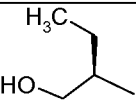
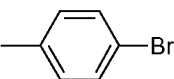
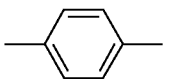
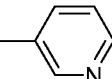
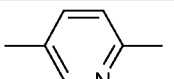
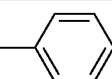
8-Isopropyl-2-méthylsulfanyl-4-[4-phényl(pyridin-3yl)méthylamino]pyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-amine (**IIa.5**)



Selon les mêmes conditions conduisant à l'obtention du composé **IIa.2**, le composé **IIa.5** est obtenu à partir de la 8-isopropyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-(méthylsulfanyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine et de (6-phénylpyridin-3-yl)méthanamine. ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃): δ 8,71(s, 1H, H_{arom}), 7,98 (m, 3H, H_{arom}), 7,75 (m, 3H, H_{arom}), 7,45(m, 2H, H_{arom}), 6,85(t, 1H, NH), 4,85 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂), 3,15 (hept, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH), 1,70(s, 3H, CH₃), (d, 6H, *J* = 6,8 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): *m/z* 391 (MH⁺).

Tableau I

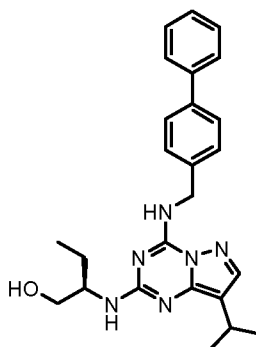
Préparations n°	R ₁	R ₂	X	Y	PF (°C) et/ou masse (<i>m/z</i>)
IIa.1	isoPr	-SMe			PF = 134-135 MH ⁺ = 390
IIa.2	isoPr	-SMe			PF = 136-138 MH ⁺ = 391
IIa.3	isoPr	-SMe			PF = 141-143 MH ⁺ = 396

IIb.4	isoPr	-SMe		/	PF = 171-172 MH ⁺ = 394
III.5	isoPr			/	MH ⁺ = 435
IIIa.4	isoPr	-SMe			MH ⁺ = 391
IIIa.5	isoPr	-SMe			MH ⁺ = 391

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans la limiter.

II. Préparation des composés de formule (I)

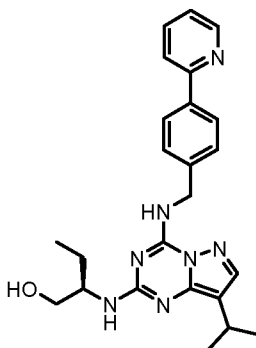
Exemple 1: (R) 2-((-1-Hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-phénylbenzylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (1)



Une solution de **IIa.1** (160 mg, 0,41 mmol) dans le CH₂Cl₂ (4 mL) est agitée à 0 °C. L'acide méta-chloroperbenzoïque 70-75% (100 mg, 0,41 mmol) est ajouté, puis la solution est agitée pendant 1 h. La même quantité d'acide est additionnée une seconde fois. La solution finale est agitée pendant 2 h à 0°C. Après ajout d'une solution de NaHCO₃, l'extraction liquide-liquide est réalisée. La phase organique isolée est lavée par une solution de NaCl, séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. La sulfone est obtenue avec un rendement quantitatif, puis engagée dans l'étape suivante sans autre purification. Une solution de 8-isopropyl-2-(méthylsulfonyl)-4-[N-(4-phényl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (173 mg, 0,41 mmol) et de (R)-(-)-2-aminobutanol commercial (193 µL, 2,03 mmol) est chauffé à 140°C pendant 24 h. Après refroidissement, le solvant est évaporé. Le composé brut recueilli est purifié par

chromatographie flash (EP/AcOEt 8:2, puis 1:1) pour donner **1** (75 mg, 43%). Huile. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,63 (s, 1H, H_{arom}), 7,59-7,56 (m, 4H, H_{arom}), 7,47-7,33 (m, 5H, H_{arom}), 6,74 (sél, 1H, NH), 4,78-4,75 (m, 2H, CH_2), 3,94-3,96 (sél, 1H, CH), 3,82 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz, CH_2), 3,68 (dd, 1H, $J = 7,3, 10,8$ Hz, CH_2), 3,02 (hept, 1H, $J = 6,6$ Hz, CH), 1,70-1,52 (m, 2H, CH_2), 1,28 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH_3), 1,03 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3). SM (ESI): m/z 431 (MH^+).

Exemple 2 : (R) 2-(-1-Hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (2)



Une solution de **Ila.2** (400 mg, 1,02 mmol) dans le CH_2Cl_2 (12 mL) est agitée à 0 °C. L'acide méta-chloroperbenzoïque 70-75 % (250 mg, 1,02 mmol) est ajouté, puis la solution est agitée pendant 1 h. La même quantité d'acide est additionnée une seconde fois. La solution finale est agitée pendant 2 h à 0 °C. Après ajout d'une solution de NaHCO_3 , l'extraction liquide-liquide est réalisée. La phase organique isolée est lavée par une solution de NaCl, séchée sur MgSO_4 , puis évaporée sous pression réduite. La sulfone est obtenue avec un rendement quantitatif, puis engagée dans l'étape suivante sans autre purification. Une solution de sulfone (430 mg, 1,02 mmol) et de (R)-(-)-2-aminobutanol commercial (482 μL , 5,09 mmol) est chauffée à 140 °C pendant 12 h. Après refroidissement, le solvant est évaporé. Le composé brut recueilli est purifié par chromatographie flash (EP/AcOEt 9:1 à 6:4) pour donner **2** (200 mg, 45 %). Mousse. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz, H_{arom}), 7,96 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H_{arom}), 7,78-7,69 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,42 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H_{arom}), 7,26-7,21 (m, 1H, H_{arom}), 6,91 (sél, 1H, NH), 5,10 (s, 1H, H échangeable), 4,75 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, CH_2), 3,93 (sél, 1H, CH), 3,83-3,62 (m, 2H, CH_2), 3,02 (hept, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH), 1,70-1,52 (m,

2H, CH₂), 1,27 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH₃), 1,02 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH₃). SM (ESI): m/z 432 (MH⁺).

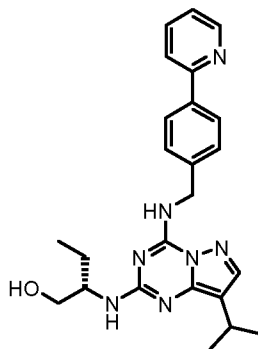
Exemple 3 : (R) 2-(-1-Hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (2)

Dans un tube scellé, le composé **III.5** (103 mg, 0,24 mmol) est additionné à une solution dégagée de tri-*n*-butyl(pyridin-2-yl)stannane (177 mg, 0,48 mmol) et de Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0,02 mmol) dans le toluène (10 mL). La solution finale dégagée est chauffée à 110°C pendant une nuit. Après refroidissement et dilution avec une solution de NaHCO₃, la solution est extraite avec le CH₂Cl₂ (3 x 12 mL). La phase organique isolée est lavée par une solution de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash (EP/AcOEt 9:1 à 6:4) pour donner **2** (35 mg, 34 %). Mousse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,69 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz, H_{arom}), 7,96 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H_{arom}), 7,78-7,69 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,42 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H_{arom}), 7,26-7,21 (m, 1H, H_{arom}), 6,91 (sél, 1H, NH), 5,10 (s, 1H, H échangeable), 4,75 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, CH₂), 3,93 (sél, 1H, CH), 3,83-3,62 (m, 2H, CH₂), 3,02 (hept, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH), 1,70-1,52 (m, 2H, CH₂), 1,27 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH₃), 1,02 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH₃). SM (ESI): m/z 432 (MH⁺).

Exemple 4 : Fumarate du (R) 2-(-1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (3)

Le produit **2** est traité par de l'acide fumarique dans une solution EtOH/Et₂O. Le sel de l'acide fumarique **3** cristallise dans le milieu réactionnel à 0°C. PF = 175-177 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,12 (sél, 2H, OH), 8,70 (sél, 1H, NH), 8,64 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz, H_{arom}), 8,03 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,92 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H_{arom}), 7,86 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H_{arom}), 7,70 (s, 1H, H_{arom}), 7,48 (d large, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,35-7,31 (m, 1H, H_{arom}), 6,62 (s, 2H, =CH), 6,51 (sél, 1H, NH), 4,67 (sél, 2H, CH₂), 4,51 (sél, 1H, OH), 3,82 (sél, 1H, CH), 3,45-3,32 (m, 2H, CH₂), 2,90 (hept, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH), 1,65-1,35 (m, 2H, CH₂), 1,23 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH₃), 0,84 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH₃).

Exemple 5 : (S) 2-(-1-Hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (4)

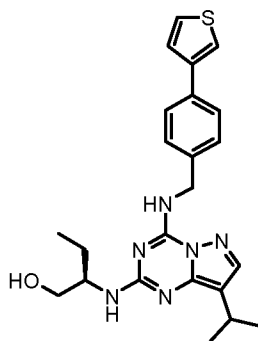


Selon les mêmes conditions conduisant à la préparation du composé **2**, le composé **4** est préparé à partir de **IIa.2** par réaction d'oxydation de l'atome de soufre puis introduction du (S)-(+)-2-aminobutanol commercial. Rdt = 48%. Mousse. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,69 (d, 1H, *J* = 4,1 Hz, H_{arom}), 7,96 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz, H_{arom}), 7,78-7,69 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,42 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz, H_{arom}), 7,26-7,21 (m, 1H, H_{arom}), 6,91 (sél, 1H, NH), 5,10 (s, 1H, H échangeable), 4,75 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂), 3,93 (sél, 1H, CH), 3,83-3,62 (m, 2H, CH₂), 3,02 (hept, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH), 1,70-1,52 (m, 2H, CH₂), 1,27 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz, 2 CH₃), 1,02 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, CH₃). SM (ESI): *m/z* 432 (MH⁺).

Exemple 6 : Fumarate du (S) 2-(-1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (5)

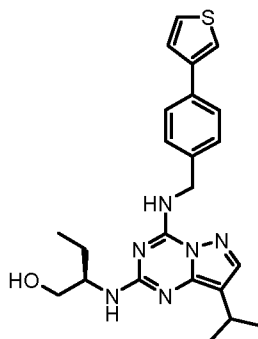
Le produit **4** est traité par de l'acide fumarique dans une solution EtOH/Et₂O. Le sel de l'acide fumarique **5** cristallise dans le milieu réactionnel. PF = 175-177 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,12 (sél, 2H, OH), 8,71 (sél, 1H, NH), 8,64 (d, 1H, *J* = 4,1 Hz, H_{arom}), 8,03 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,92 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H_{arom}), 7,86 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz, H_{arom}), 7,70 (s, 1H, H_{arom}), 7,48 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,35-7,31 (m, 1H, H_{arom}), 6,62 (s, 2H, =CH), 6,51 (sél, 1H, NH), 4,67 (sél, 2H, CH₂), 4,51 (sél, 1H, OH), 3,82 (sél, 1H, CH), 3,45-3,32 (m, 2H, CH₂), 2,90 (hept, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH), 1,65-1,35 (m, 2H, CH₂), 1,23 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz, 2 CH₃), 0,84 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, CH₃).

Exemple 7 : (R) 2-(-1-Hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(thiophén-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (6)



Selon les mêmes conditions conduisant à la préparation du composé **2**, le composé **6** est préparé à partir de **IIa.3** par réaction d'oxydation de l'atome de soufre puis introduction du (R)-(-)-2-aminobutanol commercial. Rdt = 50 %. Huile. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (s, 1H, H_{arom}), 7,57 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,44 (sél, 1H, H_{arom}), 7,40-7,34 (m, 4H, H_{arom}), 6,83 (sél, 1H, NH), 5,10 (sél, 1H, H échangeable), 4,72 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, CH_2), 4,00-3,92 (m, 1H, CH), 3,83 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz, CH_2), 3,66 (dd, 1H, $J = 7,3, 10,7$ Hz, CH_2), 3,02 (hept, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH), 1,70-1,52 (m, 2H, CH_2), 1,27 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH_3), 1,03 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3). SM (ESI): m/z 437 (MH^+).

Exemple 8 : (R) 2-(-1-Hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(thiophén-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (6)



15

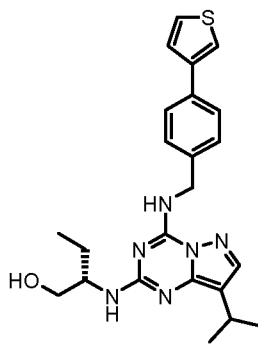
Dans un tube scellé, le composé **III.5** (180 mg, 0,41 mmol) est additionné à une solution dégazée de l'acide thiophén-3-ylboronique (79 mg, 0,62 mmol), de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (47 mg, 0,04 mmol) et de NaHCO_3 2 M (2 mL) dans le toluène (10 mL). La solution finale est chauffée à 140 °C pendant une nuit. Après refroidissement et dilution avec de l' H_2O , la solution est extraite avec le CH_2Cl_2 (3 x 12 mL). La phase organique isolée est lavée par une solution de NaCl. Après séchage sur MgSO_4 , le solvant est évaporé sous pression

20

réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash (EP/AcOEt 9:1 à 6:4) pour donner **6** (90 mg, 50 %). Huile. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (s, 1H, H_{arom}), 7,57 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,44 (sél, 1H, H_{arom}), 7,40-7,34 (m, 4H, H_{arom}), 6,80 (sél, 1H, NH), 5,11 (sél, 1H, H échangeable), 4,72 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, CH_2), 4,00-3,92 (m, 1H, CH), 3,83 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz, CH_2), 3,66 (dd, 1H, $J = 7,3, 10,7$ Hz, CH_2), 3,02 (hept, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH), 1,70-1,52 (m, 2H, CH_2), 1,27 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH_3), 1,03 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3). SM (ESI): m/z 437 (MH^+).

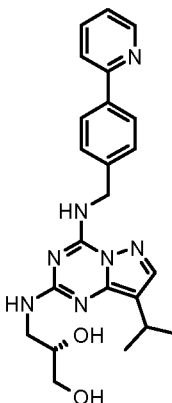
Exemple 9 : (S) 2-(-1-Hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(thiophén-

3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (7)



Selon les mêmes conditions conduisant à la préparation du composé **2**, le composé **6** est préparé à partir de **IIa.3** par réaction d'oxydation de l'atome de soufre puis introduction du (S)-(+)-2-aminobutanol commercial. Rdt = 49 %. Huile. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (s, 1H, H_{arom}), 7,57 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,44 (sél, 1H, H_{arom}), 7,40-7,34 (m, 4H, H_{arom}), 6,81 (sél, 1H, NH), 5,08 (sél, 1H, NH), 4,72 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, CH_2), 4,00-3,92 (m, 1H, CH), 3,83 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz, CH_2), 3,66 (dd, 1H, $J = 7,3, 10,7$ Hz, CH_2), 3,02 (hept, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH), 1,70-1,52 (m, 2H, CH_2), 1,27 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH_3), 1,03 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3). SM (ESI): m/z 437 (MH^+).

Exemple 10 : (S) 2-(1,2-Dihydroxypropan-3-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(thiophén-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (8)

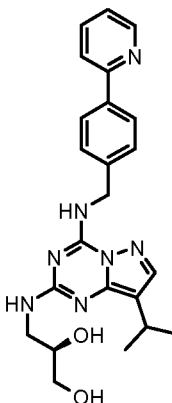


Selon les mêmes conditions conduisant à la préparation du composé **2**, le composé **8** est préparé à partir de **IIa.2** par réaction d'oxydation de l'atome de soufre puis introduction du (S)-3-amino-1,2-propanediol commercial. Rdt = 20%. Huile. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,69 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, H_{arom}), 7,98 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,79-7,70 (m, 2H, H_{arom}), 7,66 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,27-7,22 (m, 1H, H_{arom}), 6,81 (sél, 1H, NH), 4,78 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz, CH₂), 3,83-3,79 (m, 1H, CH), 3,65-3,55 (m, 4H, 2 CH₂), 3,03 (hept, 1H, *J* = 7,0 Hz, CH), 1,28 (d, 6H, *J* = 7,0 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): *m/z* 434 (MH⁺).

Exemple 11 : Fumarate du (S) 2-(1,2-dihydroxypropan-3-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (9)

Le produit **8** est traité par de l'acide fumarique dans une solution EtOH/Et₂O. Le sel de l'acide fumarique **9** cristallise dans le milieu réactionnel. PF = 168-170 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ + 1 goutte DMSO-*d*₆): δ 8,64 (d, 1H, *J* = 3,8 Hz, H_{arom}), 7,93 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H_{arom}), 7,74-7,65 (m, 2H, H_{arom}), 7,60 (s, 1H, H_{arom}), 7,42 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H_{arom}), 7,26-7,18 (m, 1H, H_{arom}), 6,76 (s, 2H, =CH), 4,74 (d, 2H, *J* = 5,9 Hz, CH₂), 3,80-3,75 (m, 1H, CH), 3,56-3,45 (m, 4H, 2 CH₂), 2,99 (hept, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH), 1,23 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz, 2 CH₃).

Exemple 12 : (*R*) 2-(1,2-Dihydroxypropan-3-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (10)

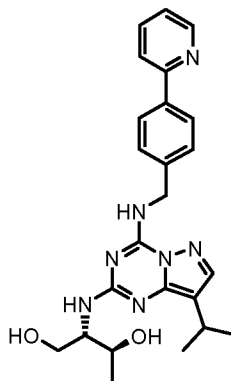


Selon les mêmes conditions conduisant à la préparation du composé **2**, le composé **10** est préparé à partir de **IIa.2** par réaction d'oxydation de l'atome de soufre puis introduction du (*R*)-3-amino-1,2-propanediol commercial. Rdt = 35%. Huile. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,69 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, H_{arom}), 7,98 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,79-7,70 (m, 2H, H_{arom}), 7,66 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,27,28-7,22 (m, 1H, H_{arom}), 6,80 (sél, 1H, NH), 4,78 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz, CH₂), 3,83-3,79 (m, 1H, CH), 3,65-3-3,55 (m, 4H, 2 CH₂), 3,03 (hept, 1H, *J* = 7,0 Hz, CH), 1,28 (d, 6H, *J* = 7,0 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): *m/z* 434 (MH⁺).

Exemple 13 : Fumarate du (*R*) 2-(1,2-Dihydroxypropan-3-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (11)

Le produit **10** est traité par de l'acide fumarique dans une solution EtOH/Et₂O. Le sel de l'acide fumarique **11** cristallise dans le milieu réactionnel. PF = 168-170°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ + 1 goutte DMSO-*d*₆): δ 8,64 (d, 1H, *J* = 3,8 Hz, H_{arom}), 7,93 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H_{arom}), 7,74-7,65 (m, 2H, H_{arom}), 7,60 (s, 1H, H_{arom}), 7,42 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H_{arom}), 7,26-7,18 (m, 1H, H_{arom}), 6,76 (s, 2H, =CH), 4,74 (d, 2H, *J* = 5,9 Hz, CH₂), 3,80-3,75 (m, 1H, CH), 3,56-3,45 (m, 4H, 2 CH₂), 2,99 (hept, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH), 1,23 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz, 2 CH₃).

Exemple 14 : (2*R*,3*R*) 2-(1,3-Dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (12)

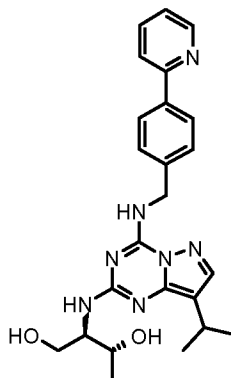


Selon les mêmes conditions conduisant à la préparation du composé **2**, le composé **12** est préparé à partir de **IIa.2** par réaction d'oxydation de l'atome de soufre puis introduction du L-thréoninol. Rdt = 43 %. Huile. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,69 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz, H_{arom}), 7,97 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,78-7,69 (m, 2H, H_{arom}), 7,63 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,26-7,21 (m, 1H, H_{arom}), 6,75 (sél, 1H, NH), 5,63 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz, NH), 4,77 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂), 4,22-4,15 (m, 1H, CH), 3,97-3,84 (m, 3H, CH + CH₂), 3,01 (hept, 1H, *J* = 7,0 Hz, CH), 1,29 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz, CH₃), 1,28 (d, 6H, *J* = 7,0 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): *m/z* 448 (MH⁺).

Exemple 15 : Fumarate du (2*R*,3*R*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (13)

Le produit **12** est traité par de l'acide fumarique dans une solution EtOH/Et₂O. Le sel de l'acide fumarique **13** cristallise dans le milieu réactionnel. PF = 187-189 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,12 (sél, 2H, OH), 8,77 (sél, 1H, NH), 8,64 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, H_{arom}), 8,03 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H_{arom}), 7,94-7,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,72 (s, 1H, H_{arom}), 7,49 (sél, 2H, H_{arom}), 7,35-7,31 (m, 1H, H_{arom}), 6,62 (s, 2H, 2 =CH), 6,06 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, NH), 4,73 (sél, 2H, CH₂), 4,00-3,89 (sél, 1H, CH), 3,89-3,76 (sél, 1H, CH), 3,58-3,40 (m, 2H, CH₂), 2,90 (hept, 1H, *J* = 7,0 Hz, CH), 1,22 (d, 6H, *J* = 5,8 Hz, 2 CH₃), 1,04 (sél, 3H, CH₃).

Exemple 16 : (2S,3S) 2-(1,3-Dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (14)

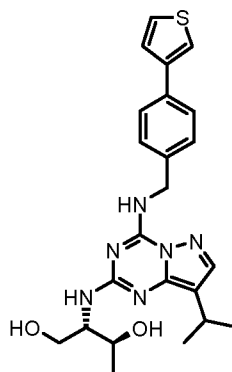


Selon les mêmes conditions conduisant à la préparation du composé **2**, le composé **12** est préparé à partir de **IIa.2** par réaction d'oxydation de l'atome de soufre puis introduction du D-thréoninol. Rdt = 42%. Huile. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz, H_{arom}), 7,97 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,78-7,69 (m, 2H, H_{arom}), 7,63 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,26-7,21 (m, 1H, H_{arom}), 6,71 (sél, 1H, NH), 5,62 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, NH), 4,77 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, CH_2), 4,22-4,15 (m, 1H, CH), 3,97-3,84 (m, 3H, CH + CH_2), 3,01 (hept, 1H, $J = 7,0$ Hz, CH), 1,29 (d, 3H, $J = 6,2$ Hz, CH_3), 1,28 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2 CH_3). SM (ESI): m/z 448 (MH^+).

Exemple 17 : Fumarate du (2S,3S) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (15)

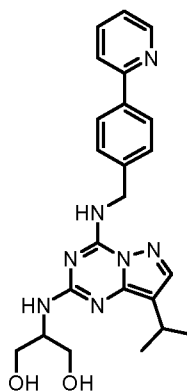
Le produit **14** est traité par de l'acide fumarique dans une solution EtOH/Et₂O. Le sel de l'acide fumarique **15** cristallise dans le milieu réactionnel. PF = 187-189 °C. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,12 (sél, 2H, OH), 8,75 (sél, 1H, NH), 8,64 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, H_{arom}), 8,03 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H_{arom}), 7,94-7,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,72 (s, 1H, H_{arom}), 7,49 (sél, 2H, H_{arom}), 7,35-7,31 (m, 1H, H_{arom}), 6,62 (s, 2H, 2 =CH), 6,05 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, NH), 4,67 (sél, 2H, CH_2), 4,00-3,89 (sél, 1H, CH), 3,89-3,76 (sél, 1H, CH), 3,58-3,40 (m, 2H, CH_2), 2,90 (hept, 1H, $J = 7,0$ Hz, CH), 1,22 (d, 6H, $J = 5,8$ Hz, 2 CH_3), 1,04 (sél, 3H, CH_3).

Exemple 18 : (2*R*,3*R*) 2-(1,3-Dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(thiophén-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (16)



Selon les mêmes conditions conduisant à la préparation du composé **2**, le composé **6** est préparé à partir de **IIa.3** par réaction d'oxydation de l'atome de soufre puis introduction du L-thréoninol commercial. Rdt = 40 %. Huile. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,56 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,45-7,43 (m, 1H, H_{arom}), 7,40-7,33 (m, 4H, H_{arom}), 6,83 (sél, 1H, NH), 5,83 (sél, 1H, NH), 4,71 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz, CH₂), 4,22-4,15 (m, 1H, CH), 3,97-3,87 (m, 3H, CH + CH₂), 3,00 (hept, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH), 1,28 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz, CH₃), 1,27 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): *m/z* 453 (MH⁺).

Exemple 19 : 2-(1,3-Dihydroxyprop-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (17)



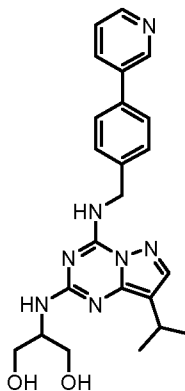
Selon les mêmes conditions conduisant à la préparation du composé **2**, le composé **17** est préparé à partir de **IIa.2** par réaction d'oxydation de l'atome de soufre puis introduction du serinol. Rdt = 30 %. Huile. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz, H_{arom}), 7,96 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,79-7,69 (m, 2H, H_{arom}), 7,64 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,26-7,21 (m, 1H, H_{arom}), 6,80 (sél, 1H, NH),

5,71 (sél, 1H, NH), 4,77 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz, CH₂), 4,08-4,95 (m, 1H, CH), 3,92-3,80 (m, 4H, 2 CH₂), 3,02 (hept, 1H, $J = 7,0$ Hz, CH), 1,28 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2 CH₃). SM (ESI): m/z 434 (MH⁺).

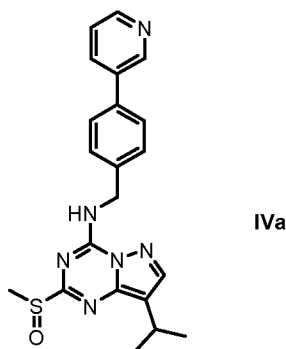
5 **Exemple 20 : Fumarate du 2-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (18)**

Le produit **17** est traité par de l'acide fumarique dans une solution EtOH/Et₂O. Le sel de l'acide fumarique **18** cristallise dans le milieu réactionnel. PF = 179-181°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,11 (sél, 2H, OH), 8,76 (sél, 1H, NH), 8,64 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, H_{arom}), 8,03 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H_{arom}), 7,94-7,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,72 (s, 1H, H_{arom}), 7,49 (sél, 2H, H_{arom}), 7,35-7,31 (m, 1H, H_{arom}), 6,63 (s, 2H, 2 =CH), 6,33 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, NH), 4,67 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, CH₂), 3,98-3,83 (m, 1H, CH), 3,58-3,42 (m, 4H, 2 CH₂), 2,91 (hept, 1H, $J = 7,0$ Hz, CH), 1,23 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2 CH₃).

15 **Exemple 21 : 2-(1,3-Dihydroxyprop-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (19)**



a. 8-Isopropyl-2-(méthylsulfoxy)-4-[[4-(pyridin-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (IVa)

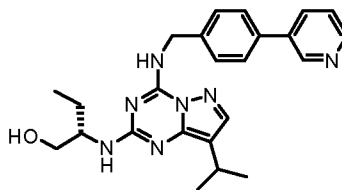


Ce composé est oxydé par l'acide méta-chloroperbenzoïque selon le protocole
 5 suivant. Une solution de **IIa.4** (5,22 g, 13,3 mmol) dissout dans 277 mL de
 dichlorométhane est refroidie à 0 °C puis additionnée de 3,46 g d'acide méta-
 chloroperbenzoïque à 80 %. Après 1 h d'agitation, le mélange est lavé par une solution de
 carbonate de sodium. Le produit cristallise par concentration. Le précipité (**IVa**) est lavé
 par un peu d'éther. Rdt = 84%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,85 (d, 1H, H_{arom}), 8,60
 10 (d, 1H, H_{arom}), 7,95 (s, 1H, H_{arom}), 7,85 (d, 1H, H_{arom}), 7,60 (d, 2H, H_{arom}), 7,50 (d, 2H,
 H_{arom}), 7,40 (m, 1H, H_{arom}), 7,10 (m, 1H, H_{arom}), 4,98 (d, 2H, CH₂), 3,32 (hept, 1H, CH);
 2,95 (s, 3H, CH₃), 1,35 (d, 6H, 2 CH₃).

b. Obtention du 2-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (19)

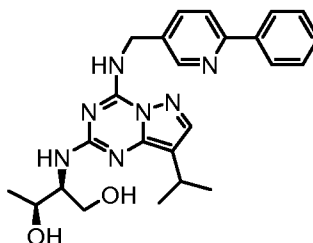
Le sulfoxyde (**IVa**) à hauteur de 0,2 g est chauffé à 140 °C pendant 4 h en
 présence de sérinol (2-aminopropan-1,3-diol), dans une teneur de 0,36 g (3,9 mmol)
 pendant 12 h à 140 °C pour former le produit **19** qui est isolé par cristallisation dans un
 mélange d'acétate d'éthyle et d'éther éthylique. Rdt = 75%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ
 20 8,70 (d, 1H, H_{arom}), 8,55 (d, 1H, H_{arom}), 7,82 (d, 1H, H_{arom}), 7,68(s, 1H, H_{arom}), 7,35 (m,
 3H, H_{arom}), 7,58 (t, 1H, NH), 7,10 (d, 2H, H_{arom}), 5,80 (d, 1H, NH), 4,35 (d, 2H, CH₂), 3,85
 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,98 (hept, 1H, CH); 1,28 (d, 6H, 2CH₃). SM (ESI): *m/z* 434
 (MH⁺).

Exemple 22 : (S) 2-(-1-Hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (20)

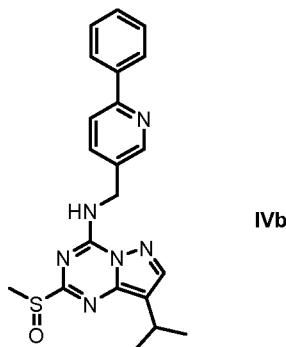


Le produit **20** est préparé dans les mêmes conditions que **19** en chauffant 0,2 g
 5 de sulfoxyde **IVa** avec 0,368 mL de (*S*)-(+)-2-aminobutanol commercial. Rdt = 91 %. ¹H
 RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (d, 1H, H_{arom}), 8,60 (d, 1H, H_{arom}), 7,85 (dd, 1H, H_{arom}),
 7,65 (s, 1H, H_{arom} H), 7,55 (d, 2H, H_{arom}), 7,45 (d, 2H, H_{arom}), 7,40 (m, 1H, H_{arom}), 6,75 (t,
 1H, .NH), 5,00 (d, 1H, NH), 4,75 (d, 2H, CH₂), 3,95 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,65 (m, 1H),
 3,04 (hept, 1H, CH), 1,65 (2H, CH₂), 1,25 (d, 6H, 2 CH₃), 1,03 (t, 3H, CH₃).). SM (ESI):
 10 *m/z* 432 (MH⁺).

Exemple 23 : (2*S*,3*S*) 2-(1,3-Dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (21)



15 a) 2-(Méthylsulfoxy)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IVb).

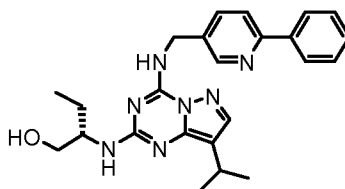


L'oxydation est réalisée comme pour la préparation de **IVa** en agitant à 0 °C 4,76 g de **IIa.5** dans 259,8 mL de CH₂Cl₂ avec 2 g d'acide méta-chloroperbenzoïque. Le sulfoxyde **IVb** est obtenu avec un rendement de 87 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (s, 1H, H_{arom}), 8,00 (d, 2H, H_{arom}), 7,95 (s, 1H, H_{arom}), 7,85 (d, 1H, H_{arom}), 7,75 (d, 1H, H_{arom}), 7,45 (m, 3H, H_{arom}), 4,95 (d, 2H, CH₂), 3,42 (hept, 1H, CH), 2,95 (s, 3H, CH₃), 1,3 (d, 6H, 2 CH₃).

b) Préparation du (2*S*,3*S*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**21**)

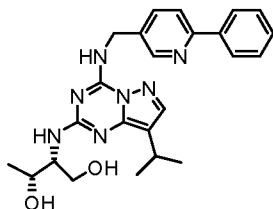
Le produit **21** est préparé comme le produit **20** par chauffage à 140° de 0,2 g **IVb** avec 0,413 g de (2*S*,3*S*)-thréoninol. Après refroidissement, le produit **21** est extrait par l'acétate d'éthyle et purifié sur une colonne de silice avec l'acétate d'éthyle 100 % comme éluant. Rdt = 82%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H, H_{arom}), 7,95 (d, 2H, H_{arom}), 7,70 (m, 2H), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (m, 3H, H_{arom}), 6,85 (sél, 1H, NH), 6,56 (d, 1H), 4,72 (d, 2H, CH₂), 4,20 (m, 1H, CH), 3,80 (m, 3H, CH₂OH), 2,99 (hept, 1H, CH), 1,30 (m, 9H, 3 CH₃). SM (ESI): *m/z* 448 (MH⁺).

Exemple 24 : (S) 2-(-1-Hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**22**)



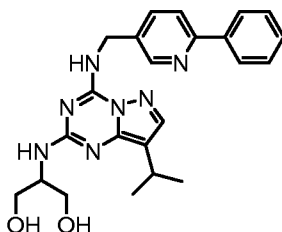
Ce produit est obtenu par chauffage de 0,3 g sulfoxyde **IVb** à 140 °C pendant 4 h de 0,553 mL de (S)-(+)-2-aminobutanol commercial. Après 4 h le produit est isolé par extraction avec l'acétate d'éthyle et purifié sur colonne de silice (éluant: AcOEt/CH₂Cl₂ 1:1). Rdt = 80%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (d, 1H, H_{arom}), 8,00 (d, 2H, H_{arom}), 7,70 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,50 (m, 3H, H_{arom}), 6,90 (br s, 1H), 5,05 (d, 1H, NH), 4,75 (d, 2H, CH₂), 3,90 (m, 1H, CH), 3,80 (m, 1H, CH₂), 3,60 (m, 1H, CH₂OH), 3,00 (hept, CH), 1,60 (m, 2H, CH₂), 1,25 (d, 6H, 2 CH₃), 1,00 (t, 3H, CH₃). SM (ESI): *m/z* 432 (MH⁺).

Exemple 25 : (2*R*,3*R*) 2-(1,3-Dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (23)



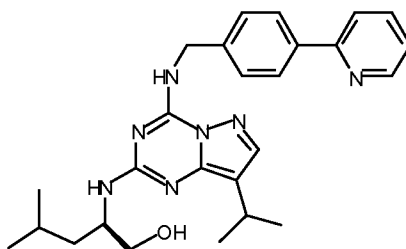
Ce composé est obtenu à partir du sulfoxyde **IVb** en utilisant le (2*R*,3*R*)-
5 thréoninol selon un protocole identique à celui utilisé dans les exemples précédents. Le
produit **23** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: AcOEt/CH₂Cl₂
8:2). Rdt = 91%. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H, H_{arom}), 7,95 (d, 2H, H_{arom}),
7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,70 (m, 2H, H_{arom}), 7,45 (m, 3H, H_{arom}), 6,85 (s large, 1H, NH), 6,56
(d, 1H), 4,72 (d, 2H, CH₂), 4,20 (m, 1H, CH), 3,80 (m, 3H, CH₂), 2,99 (hept, 1H, CH),
10 1,30 (m, 9H, 3 CH₃). SM (ESI): *m/z* 448 (MH⁺).

Exemple 26 : 2-(1,3-Dihydroxyprop-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (24)



15 Ce produit est préparé par chauffage du sulfoxyde **IV b** avec le sérinol selon
les conditions décrites dans l'exemple 23. Le produit est purifié sur colonne de
silice(éluant: AcOEt). Rdt = 78%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H, H_{arom}), 7,95
(d, 2H, H_{arom}), 7,73 (m, 2H, H_{arom}), 7,64 (s, 1H, H_{arom}), 7,47 (m, 3H, H_{arom}), 6,98 (sél, 1H),
5,71 (d,1H, NH), 4,75 (d, 2H, CH₂), 4,06 (m, 1H,CH); 3,84 (m, 4H, 2 CH₂), 2,99 (hept,
20 1H), 1,26 (d, 6H, 2 CH₃).

Exemple 27 : (*R*) 2-[[8-isopropyl-4-[[4-(2-pyridyl)phenyl]methylamino]pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]amino]-4-methylpentan-1-ol ou (*R*) 2-(1-hydroxy-4-méthylpent-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (25)



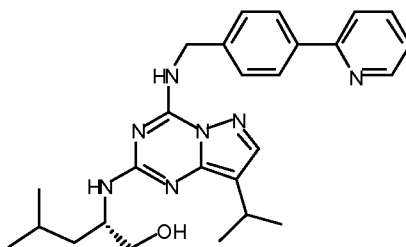
5

Ce produit est préparé par chauffage du sulfoxyde **IVa** (0,2 g) avec le D-valinol (0,406 g) selon les conditions décrites dans l'exemple 23. Le produit est purifié sur colonne de silice (éluant: AcOEt/cyclohexane 1:1). Rdt = 76%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H, H_{arom}), 7,99 (d, 2H, H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,63 (s, 1H, H_{arom}), 7,47 (d, 2H, H_{arom}), 6,72 (sél, 1H), 4,95 (d, 1H, NH), 4,75 (m, 2H, CH₂), 4,10 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,03 (hept, 1H, CH), 1,40-1,80 (m, 3H), 1,30 (d, 6H, 2 CH₃), 0.93 (m, 6H, 2CH₃).

10

Exemple 28 : (*S*) 2-[[8-isopropyl-4-[[4-(2-pyridyl)phenyl]methylamino]pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]amino]-4-methylpentan-1-ol ou (*S*) 2-(1-hydroxy-4-méthylpent-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (26)

15

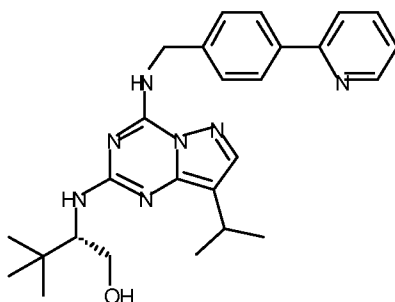


Ce produit est préparé par chauffage du sulfoxyde **IVa** (0,2 g) avec le L-valinol (0,406 g) selon les conditions décrites dans l'exemple 23. Le produit est purifié sur colonne de silice (éluant: AcOEt/cyclohexane 1:1). Rdt = 76%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (d, 1H, H_{arom}), 7,99 (d, 2H, H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,63 (s, 1H, H_{arom}), 7,47 (d, 2H, H_{arom}), 6,72 (sél, 1H), 4,95 (d, 1H, NH), 4,75 (m, 2H, CH₂), 4,10 (m, 1H),

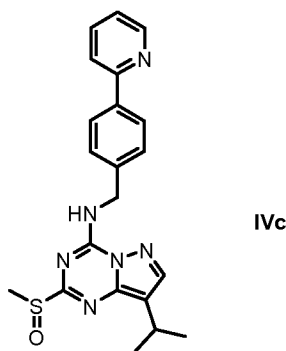
20

3,80 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,03 (hept, 1H, CH), 1,40-1,80 (m 3H) 1,31 (d 6H, 2 CH₃), .0.93(m, 6H, 2CH₃).

Exemple 29 : (S) 2-(1-Hydroxy-3,3-diméthylbut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (27)



a) 2-(Méthylsulfoxy)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IVc)



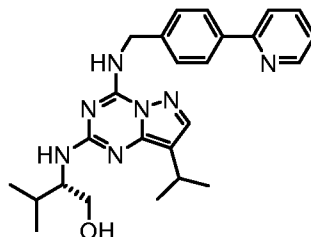
L'oxydation est réalisée comme pour la préparation **IVb** en agitant à 0 °C 4,76 g de **IIa2** dans 259,8 mL de CH₂Cl₂ avec 2 g d'acide méta-chloroperbenzoïque. Rdt = 90%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (d, 1H, H_{arom}), 8,05 (d, 2H, H_{arom}), 7,95 (s, 1H, H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,50 (d, 2H, H_{arom}), 7,22 (m, 1H, H_{arom}), 7,10 (t, 1H, NH), 4,92 (d, 2H, CH₂), 3,32 (hept, 1H, CH), 2,92 (s, 3H, CH₃), 1,3 (d, 6H, 2 CH₃).

b) 2-(1-Hydroxy-3,3-diméthylbut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (27).

Le dérivé **27** est préparé par chauffage du produit **IVc** 0,2 g avec le 0,512 g de (S)-tert leucinol après 4 h de chauffage à 140 °C. Après extraction par l'AcOEt et lavage par l'eau, le produit formé cristallise par concentration du solvant. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, 2H, H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (d, 2H, H_{arom}),

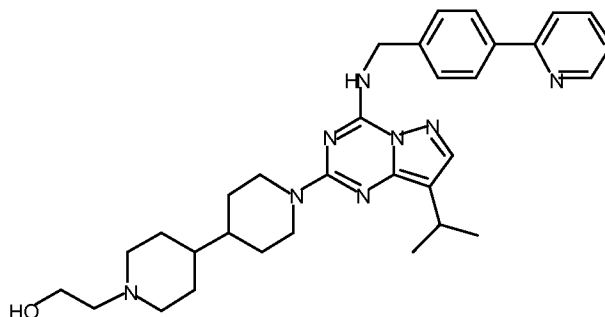
7,25 (1H, H_{arom}), 6,75 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,03 (hept, CH), 1,30 (d, 6H, 2 CH₃), 1,00 (s, 9H, 3 CH₃).

Exemple 30 : (S) 2-(1-Hydroxy-3-méthylbut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (28)



Le dérivé **28** est préparé comme dans l'exemple **29** par chauffage du produit **IVc** avec le (S)-(L)-valinol. Rdt = 72%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (d, 1H, H_{arom}), 7,98 (d, 2H, H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (d, 2H, H_{arom}), 7,25 (m, 1H, H_{arom}), 6,80 (s, 1H, NH), 5,10 (d, 1H, NH), 4,80 (d, 2H, CH₂), 3,80 (m, 2H, CH₂), 3,0X (CH, 1H), 1,80 (m, 1H, CH), 1,25 (d, 6H, 2 CH₃), 1,0X (d, 6H, 2 CH₃),

Exemple 31 : 2-[4-[1-[8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)phényl]méthylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-2-yl]pipéridin-4-yl]pipéridin-1-yl]éthanol (29)

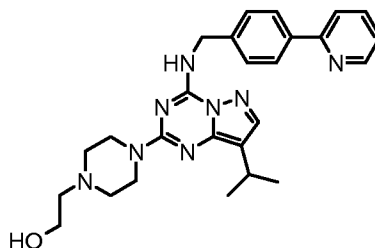


Le dérivé **29** est préparé comme dans l'exemple **29** par chauffage du produit **IVc** avec la bispipéridine-éthanol décrite par P. Leon, C. Garbay-Jaureguiberry, B. Lambert, J. B. Le Pecq, B. P. Roques. Asymmetrical bisintercalators as potential antitumor agents *J. Med. Chem.*, 1988, 31 (5), pp 1021–1026

Rdt = 78%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, 1H, H_{arom}), 7,98 (d, 2H, H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,60 (s, 1H, H_{arom}), 7,48 (d, 2H, H_{arom}), 7,22 (m, 1H, H_{arom}), 6,64 (t, 1H, NH), 4,85 (s, 1H), 4,8 (s, 1H), 4,70 (d, 2H, CH₂), 3,80 (m, 2H, CH₂), 3,60 (m,

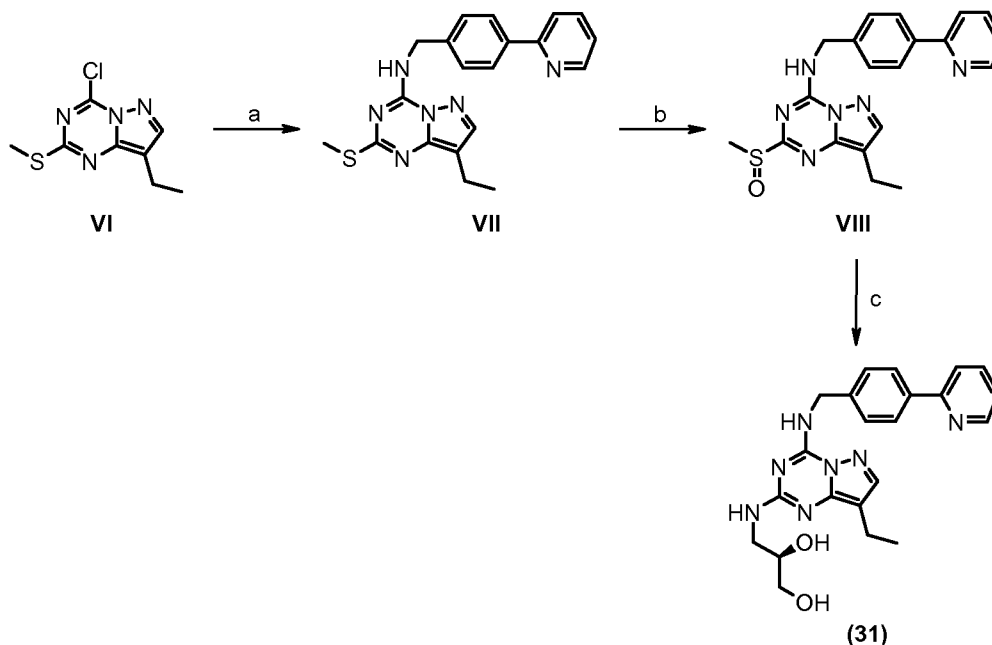
2H, CH₂), 3,00 (d, 2H, CH₂), 2,74 (t, 2H, CH₂), 2,55 (m, 1H), 2 (t, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, CH₂), 1,40 (m, 2H, CH₂), 1,30 (d, 6H, 2 CH₃), 1,15 (m, 2H).

Exemple 32 : 2-[4-[8-isopropyl-4-[[4-(pyridin-2-yl)phényl]méthylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-2-yl]pipérazin-1-yl]éthanol (30)



Le produit **30** est préparé comme dans l'exemple **29** par chauffage du produit **IVc** avec la 2-pipérazinyléthanol. Rdt = 65%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (d, 1H, H_{arom}), 7,98 (d, 2H, H_{arom}), 7,72 (m, 2H, H_{arom}), 7,65 (s, 1H, H_{arom}), 7,48 (d, 2H, H_{arom}), 7,25 (m, 1H, H_{arom}), 6,70 (t, 1H, NH), 4,78 (d, 2H, CH₂), 3,83 (m, 4H, CH₂), 3,65 (m, 2H, CH₂), 3,05 (hept, 1H, CH), 2,52 (m, 2H, CH₂), 2,48 (m, 4H, CH₂), 1,30 (d, 6H, 2 CH₃).

Exemple 33 : (*R*) 2-(1,2-Dihydroxypropan-3-ylamino)-8-éthyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (31)



Le produit **31** est préparé à partir de l'intermédiaire **VI** obtenu comme décrit par Z Nie, CPerretta, Ph Erickson, S Margosiak, Ji Lu, A Averill, Rt Almassy, Shaosong

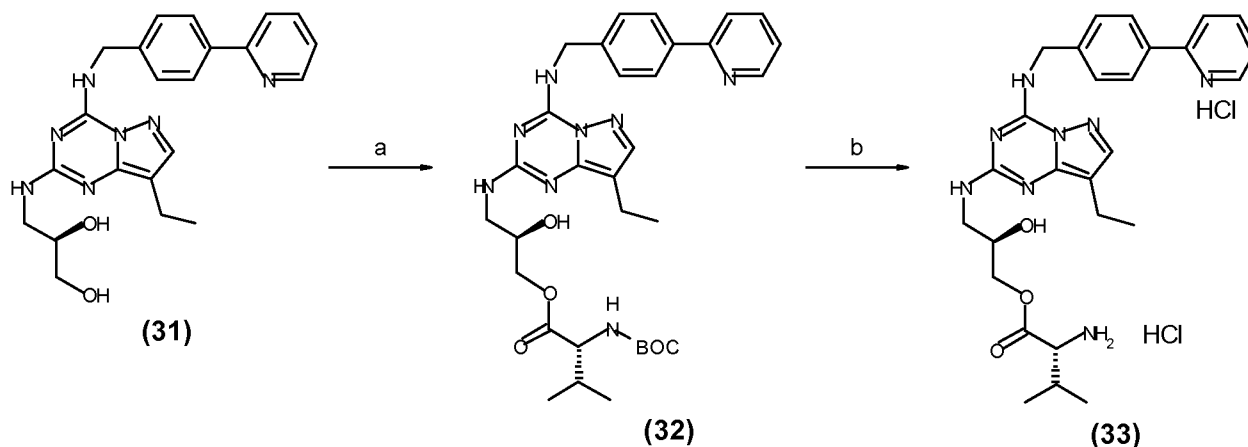
hu . Structure-based design and synthesis of novel macrocyclic pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine compounds as potent inhibitors of protein kinase CK2 and their anticancer activities *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Volume 18, Issue 2, 15 January 2008, Pages 619-623.

5 L'intermédiaire **VIII** est caractérisé par RMN. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (d, 1H, H_{arom}), 8,00 (d, 2H, H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,50 (d, 2H, H_{arom}), 7,26 (s, 1H, H_{arom}), 6,80 (t, 1H, NH), 4,85 (d, 2H, CH_2), 2,68 (q, 2H, CH_2), 2,55 (s, 3H, CH_3), 1,25 (t, 3H, CH_3).

Le produit **31** est préparé par chauffage à 140 °C de l'intermédiaire **VIII**, dans
10 les conditions de l'exemple 23, avec le (*R*)-3-amino-1,2-propanediol commercial. Rdt = 76 %.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (d, 1H, H_{arom}), 8,00 (d, 2H, H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,66 (s, 1H, H_{arom}), 7,48 (d, 2H, H_{arom}), 7,82 (sél, 1H, NH), 7,25 (m, 1H), 5,32 (sél, 1H), 4,75 (d, 2H, CH_2), 3,80 (m, 1H, CH), 3,60 (m, 4H, 2 CH_2), 2,55 (q, 2H, CH_2), 1,21 (t, 3H, CH_3).

15 **Exemple 34 : préparation de l'ester 33 à partir de produit 31**



a) Estérification par la D-BocValine.

20 Une solution de 0,7 g de D-BocValine et de 0,49 g d'hydroxybenzotriazole (HOBt) dans 10 mL d'AcOEt est refroidie sous agitation à 0 °C. A cette solution est ajoutée 0,763 g, de dicyclohexylcarbodiimide (DCC). Le mélange est alors agité 2 h à température ambiante puis filtré. Le précipité (dicyclohexylurée) est rincé par 3 mL d'AcOEt. Le filtrat est immédiatement ajouté à une solution de 0,73 g de **31** et de triéthylamine (1,5 mL) dans le tétrahydrofurane (THF, 15 mL). Le mélange est agité 24 h

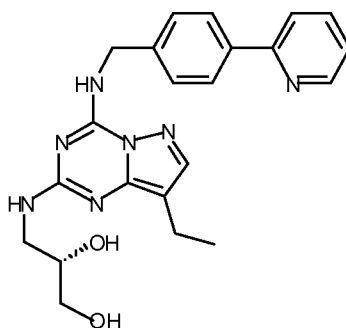
25

à température ambiante puis concentré sous vide, repris par de l'AcOEt. La phase organique est lavée par une solution d'acide citrique puis par une solution de carbonate de sodium et par de l'eau. La phase organique est séchée puis évaporée sous vide. Le résidu contient l'ester pratiquement pur qui peut être purifié sur colonne de silice (éluant:
5 AcOEt/cyclohexane/THF/Et₃N 45:50:4:1). L'ester **32** est obtenu avec un rendement de 75%. Dans cette réaction d'estérification, bien que les alcools secondaires puissent également être estérifiés dans des conditions similaires, on constate de manière inattendue, la formation exclusive de l'ester de l'alcool primaire.

10 b) Obtention du sel **33**.

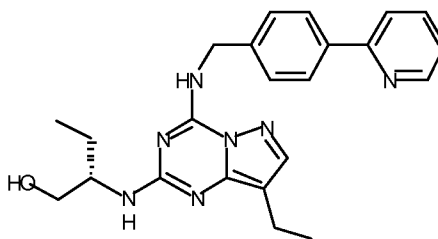
A l'ester **32** en solution dans de l'éther éthylique, on ajoute une solution d'acide chlorhydrique anhydre (2 M) dans l'éther éthylique. Après 30 min à température ambiante, le précipité (**33**) est filtré, lavé à l'éther et séché sous vide. Rdt = 90%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,05 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,55 (sél, 1H), 8,20 (m, 2H, H_{arom}),
15 8,05 (d, 1H, H_{arom}), 7,85 (m, 2H, H_{arom}), 7,60 (t, 1H, H_{arom}), 7,40 (m, 3H, H_{arom}), 4,50 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, CH₃), 0,65 et 0,70 (2 d, 6H, 2 CH₃).

Exemple 35 : (*S*) 2-(1,2-Dihydroxypropan-3-ylamino)-8-éthyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**34**).
20



Ce produit est préparé comme son énantiomère **31** (exemple 34). Dans les tests sur les 4 kinases essayées le dérivé **34** se montre plus actif que le dérivé **31**.

Exemple 36 : (S) 8-Ethyl-2-(-1-hydroxybut-2-ylamino)-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (35)

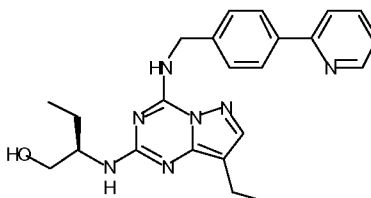


Le produit **31** est préparé par chauffage à 140 °C de l'intermédiaire **VIII**, dans les conditions de l'exemple 23, avec le (*S*)-(+)-2-aminobutanol commercial.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (d, 1H) ; 8.00(d, 2H) ; 7.75(m, 2H) ; 7,64(s, 1H); 7.48(m, 2H); 7,25(m, 1H); 4.80(m, 2H); 3,95(m, 1H); 3,80(m, 1H); 3,63(m, 1H); 1,60(m, 1H); 1.22(m, 5H).

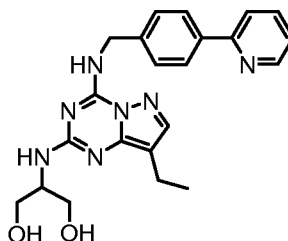
Exemple 37 : (R) 8-Ethyl-2-(-1-hydroxybut-2-ylamino)-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (36)

Le produit **36** est préparé par chauffage à 140 °C de l'intermédiaire **VIII**, dans les conditions de l'exemple 23, avec le (*R*)-(-)-2-aminobutanol commercial.



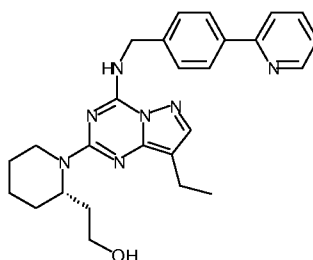
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 8.70 (d, 1H) ; 8.00(d, 2H) ; 7.75(m, 2H) ; 7,64(s, 1H); 7.48(m, 2H); 7,25(m, 1H); 4.80(m, 2H); 3,95(m, 1H); 3,80(m, 1H); 3,63(m, 1H); 1,60(m, 1H); 1.22(m, 5H).

Exemple 38 : 2-(1,3-Dihydroxyprop-2-ylamino)-8-éthyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (37)



Le produit **37** est préparé par chauffage à 140°C de l'intermédiaire **VIII**, dans les conditions de l'exemple 23, avec le sérinol.

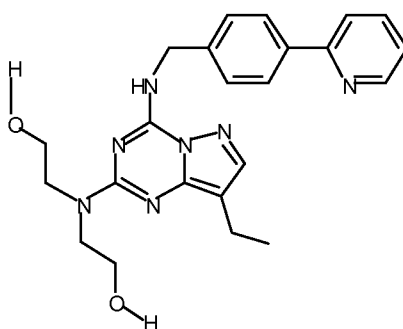
Exemple 39 : 2-[(2*S*)-1-[8-éthyl-4-[[4-(pyridin-2-yl)phényl]méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-2-yl]pipéridin-2-yl]éthanol (**38**).



Le produit **38** est préparé par chauffage à 140 °C de l'intermédiaire **VIII**, dans les conditions de l'exemple 23, avec le (*S*) 2-(pipéridin-2-yl)éthanol. . Rdt = 75%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,64 (d, 1H, H_{arom}), 7,92 (d, 2H, H_{arom}), 7,70 (m, 2H, H_{arom}), 7,54 (s, 1H, H_{arom}), 7,42 (d, 2H, H_{arom}), 4,95(m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,75 (d, 2H), 3,55 (d, 1H), 3,28 (t, 1H), 2,74 (t, 1H), 2,47 (q, 2H), 2,03(t, 1H); 1,40-1,80(m, piperidine) 1,14 (t, 3H, CH₃).

Exemple 40 : 2-[[8-ethyl-4-[[4-(2-pyridyl)phényl]méthylamino]-pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-yl]-(2-hydroxyethyl)amino]ethanol (**39**).

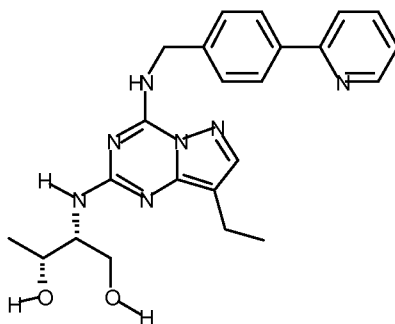
Le produit **39** est préparé par chauffage à 140 °C de l'intermédiaire, **VIII**, dans les conditions de l'exemple 23, avec la diéthanolamine.



Rdt = 78 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, 1H, H_{arom}), 7,96 (d, 2H H_{arom}), 7,74 (m, 2H, H_{arom}), 7,65 (s, 1H, 7-H), 7,43 (d, 2H, H_{arom}), 7,26 (m, 1H, H_{arom}), 6,97(t, 1H, NH), 4,74 (d, 2H, CH₂N), 3,77 (m, 4H, 2 CH₂OH), 2,56 (q, 2H, CH₂CH₃), 1,22(t, 3H, CH₃).

Exemple 41 : (2R,3R)-2-[[8-ethyl-4-[[4-(2-pyridyl)phenyl]methylamino]pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]amino]butane-1,3-diol(40).

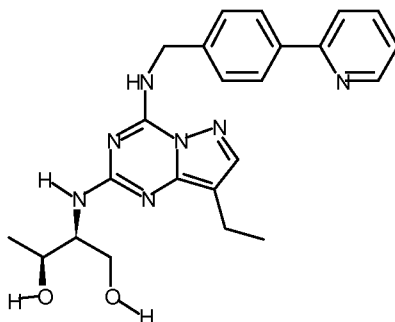
Le produit **40** est préparé par chauffage à 140 °C de l'intermédiaire, **VIII**, dans les conditions de l'exemple 23, avec le L-thréoninol (2R,3R-thréoninol).



Rdt = 78 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,68 (d, 1H, H_{arom}), 7,96 (d, 2H H_{arom}), 7,74 (m, 2H, H_{arom}), 7,65 (s, 1H, 7-H), 7,43 (d, 2H, H_{arom}), 7,26 (m, 1H, H_{arom}), 6,97(t, 1H, NH), 4,74 (d, 2H, CH_2N), 3,77 (m, 4H, 2 CH_2OH), 2,56 (q, 2H, CH_2CH_3), 1,22(t, 3H, CH_3).

Exemple 42 : (2S,3S)-2-[[8-ethyl-4-[[4-(2-pyridyl)phenyl]methylamino]pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]amino]butane-1,3-diol(41).

Le produit **41** est préparé par chauffage à 140 °C de l'intermédiaire, **VIII**, dans les conditions de l'exemple 23, avec le D-thréoninol (2S,3S-thréoninol).



Rdt = 75 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,68 (d, 1H, H_{arom}), 7,97 (d, 2H H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,63 (s, 1H, 7-H), 7,45 (d, 2H, H_{arom}), 7,24 (m, 1H, H_{arom}),

6,75(t, 1H, NH), 4,77 (d, 2H, CH₂N), 4.18 (m, 1H), 3.90(m, 3H), 2,55 (q, 2H, CH₂CH₃), 1,30(d, 3H, CHCH₃); 1,42(t, 3H, CH₂CH₃).

Le tableau II ci-après illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés de formule (I) selon l'invention. Dans ce tableau :

- PF = Point de Fusion, en degré Celsius (°C)
- « Rdt » désigne le rendement (%),
- MH⁺ = spectrométrie de masse (m/z),
- isoPr représente un groupe isopropyle,
- Et représente un groupe éthyle,
- dans la colonne « sels », « - » représente un composé sous forme de base libre, alors que « fumarate » représente un composé sous sa forme de fumarate,
- (+) indique que le composé est un énantiomère dextrogyre, (-) un énantiomère

lévogyre :

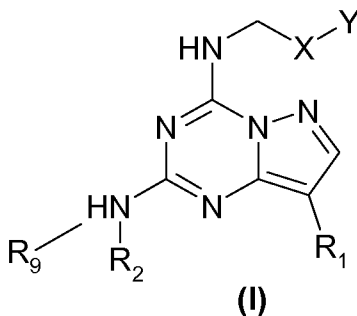
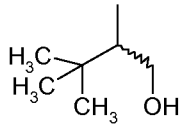
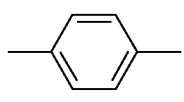
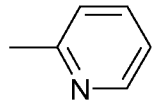
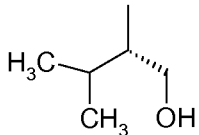
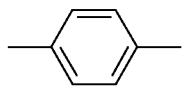
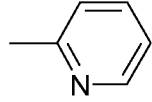
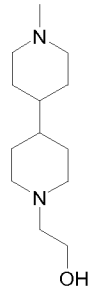
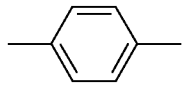
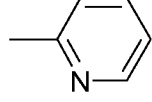
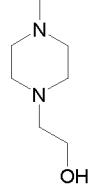
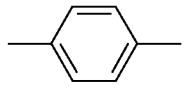
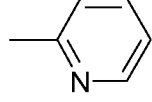
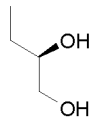
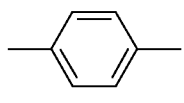
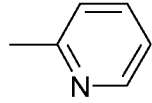
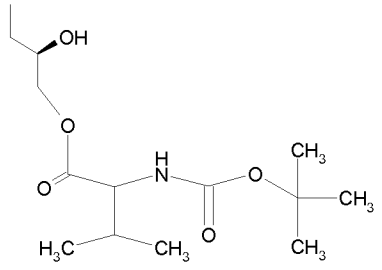
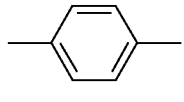
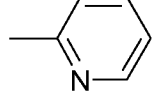
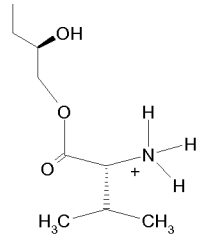
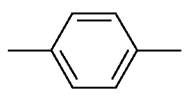
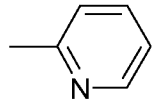
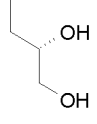
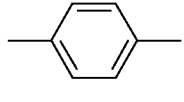
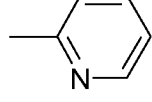


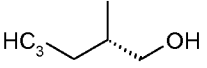
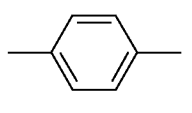
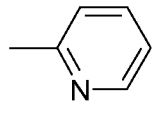
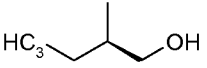
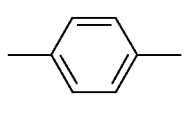
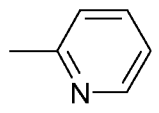
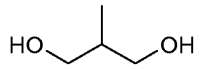
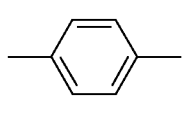
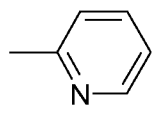
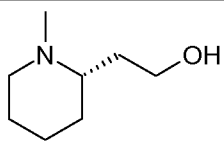
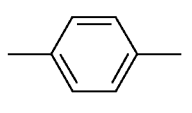
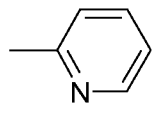
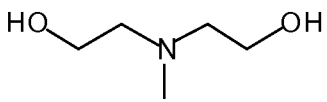
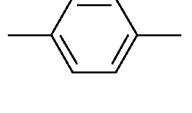
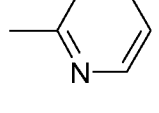
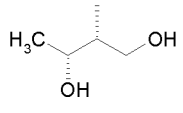
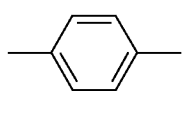
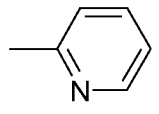
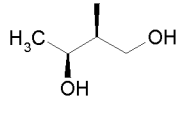
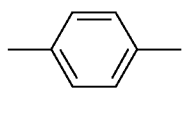
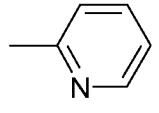
Tableau II

N° composé	R ₁	R ₂ ou NR ₂ R ₉	R ₉	X	Y	sel	PF (°C) et/ou masse (m/z)
1	isoPr		H			-	MH ⁺ = 431
2	isoPr		H			-	MH ⁺ = 432

3	isoPr		H			fu	PF = 175-177
4	isoPr		H			-	MH ⁺ = 432
5	isoPr		H			fu	PF = 175-177
6	isoPr		H			-	MH ⁺ = 437
7	isoPr		H			-	MH ⁺ = 437
8	isoPr		H			-	MH ⁺ = 434
9	isoPr		H			fu	PF = 168-170
10	isoPr		H			-	MH ⁺ = 434
11	isoPr		H			fu	PF = 168-170
12	isoPr		H			-	MH ⁺ = 448
13	isoPr		H			fu	PF = 187-189
14	isoPr		H			-	MH ⁺ = 448

15	isoPr		H			fu	PF = 187-189
16	isoPr		H			-	MH ⁺ = 453
17	isoPr		H			-	MH ⁺ = 434
18	isoPr		H			fu	PF = 179-181
19	isoPr		H			-	MH ⁺ = 434
20	isoPr		H			-	MH ⁺ = 432
21	isoPr		H			-	MH ⁺ = 448
22	isoPr		H			-	MH ⁺ = 432
23	isoPr		H			-	MH ⁺ = 448
24	isoPr		H			-	MH ⁺ = 448
25	isoPr		H			-	MH ⁺ = 460
26	isoPr		H			-	MH ⁺ = 460

27	isoPr		H			-	MH ⁺ = 460
28	isoPr		H			-	MH ⁺ = 446
29	isoPr					-	
30	isoPr					-	
31	Et		H			-	MH ⁺ = 420
32	Et		H			-	MH ⁺ = 618
33	Et		H			H	-
34	Et		H			-	MH ⁺ = 420

35	Et		H			-	MH ⁺ = 418
36	Et		H			-	MH ⁺ = 418
37	Et		H			-	MH ⁺ =420
38	Et					-	MH ⁺ = 458
39	Et					-	MH ⁺ = 434
40	Et		H				MH ⁺ = 434
41	Et		H				MH ⁺ = 434

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet inhibiteur de l'activité des protéines kinases.

Selon une première série d'essais pharmacologiques, les composés ont été testés sur 7 protéines kinases selon la méthodologie décrite ci-après.

On constate en particulier que l'activité inhibitrice des composés selon l'invention sur CDK1, CDK2, CDK5 et CDK9 présente généralement une CI₅₀ autour de 0,050 μM. (CDK1 : 0,015-0,070 μM ; CDK2 : 0,012-0,060 μM ; CDK5 : 0,018-0,064 μM ; CDK9 : 0,030-0,091 μM). Sur CK1, les composés de l'invention montrent une CI₅₀ entre 0,06 et 0,2 μM, alors que sur DYRK1A et GSK-3, les CI₅₀ sont autour de 0,5-2,0 μM et > 2,8 μM, respectivement.

Le tableau III rassemble les résultats sur les CI₅₀ rapportés en μM.

MATERIEL ET METHODES

Tampons

Tampons d'homogénéisation: 60 mM β -glycérophosphate, 15 mM p-nitrophénylphosphate, 25 mM Mops (pH 7.2), 15 mM EGTA, 15 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 1 mM sodium vanadate, 1 mM NaF, 1 mM phénylphosphate, 10 μ g leupeptine/ml, 10 μ g aprotinine/ml, 10 μ g d'inhibiteur de trypsine de soja /ml et 100 μ M benzamidine.

Tampon A: 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 1 mM DTT, 25 mM Tris-HCl pH 7,5, 50 μ g héparine/ml.

Tampon C: 60 mM β -glycérophosphate, 15 mM p-nitrophénylphosphate, 25 mM Mops (pH 7.2), 5 mM EGTA, 15 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 1 mM sodium vanadate, 1 mM phénylphosphate, 10 μ g leupeptine/ml, 10 μ g aprotinine/ml et 100 μ M benzamidine.

Préparation et dosage des kinases

Les kinases ont été dosées dans le tampon A ou le tampon C, à 30 °C, à une concentration finale en ATP de 15 μ M. Les valeurs de blanc ont été soustraites et les activités calculées en tant que μ moles de phosphate incorporé pour 10 minutes d'incubation. Les activités sont habituellement exprimées en % (pourcentage) de l'activité maximale, c'est-à-dire en l'absence d'inhibiteurs. Des contrôles ont été effectués avec des dilutions appropriées de diméthylsulfoxyde.

CDK1/cycline B: a été extrait dans un tampon d'homogénéisation à partir d'oocytes d'étoiles de mer de phase M (*Marthasterias glacialis*), purifié par chromatographie d'affinité sur des billes de sépharose marquées à $p9^{CKShs1}$ dont il a été élué par $p9^{CKShs1}$ libre comme antérieurement décrit dans Meijer et al., (1997) « Biochemical and cellular effects of roscovitine, a potent and selective inhibitor of the cyclin-dependent kinases cdc2, cdk2 and cdk5 », *Eur. J. Biochem.* **1997**, 243, 527-536. L'activité kinase a été dosée dans le tampon C, avec 1 mg d'histone H1 /ml, en présence de 15 μ M de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ ATP (3 000 Ci/mmol; 10 mCi/ml) dans un volume final de 30 μ l. Après 30 minutes d'incubation à 30 °C, des aliquotes de 25 μ l du surnageant ont été mises en tâches sur des filtres en papier de phosphocellulose Whatman P81, et, 20 secondes plus tard, les filtres ont été lavés cinq fois (pendant au moins cinq minutes, chaque fois) dans

une solution de 10 ml d'acide phosphorique/litre d'eau. Les filtres humides ont été soumis à un comptage en présence d'un fluide de scintillation ACS d'Amersham.

CDK2/cycline A (humain, recombinant, exprimé dans des cellules d'insecte) a été dosé comme décrit pour CDK1/cycline B.

5 CDK5/p25 a été reconstitué en mélangeant des quantités égales de CDK5 mammalien recombinant et p25 exprimé dans *E. coli* en tant que protéine de fusion GST (glutathione-S-transférase) et purifié par chromatographie d'affinité sur glutathione-agarose (p25 est une version tronquée de p35, l'activateur de CDK5 de 35 kDa). Son activité a été dosée avec de l'histone H1 dans le tampon C comme décrit pour CDK1/cycline B.

10 CDK9/cycline T (humain, recombinant, exprimé dans des cellules d'insecte) a été dosé comme décrit pour CDK1/cycline B, mais en utilisant un fragment pRB (a.a.773-928) (3.5µg/dosage) en tant que substrat.

GSK-3α/β (cerveau de porc, native, purifiée par affinité) est dosée comme décrit pour la CDK1 mais dans le tampon A et avec un substrat spécifique de GSK-3
15 (GS-1: YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQSpEDEEE) (Sp : serine phosphorylée) (Bach S. et al. *J Biol Chem* 2005; 280:31208-19).

CK1δ/ε (cerveau de porc, native, purifiée par affinité) est dosée comme décrit pour la CDK1 avec un substrat spécifique de CK1, RRKHAAGSpAYSITA (Reinhardt J. et al. *Protein Expr & Purif* 2007; 54:101-9).

20 DYRK1A (humaine, recombinante, exprimée en *E. coli* comme protéine de fusion GST) a été purifiée sur glutathion-agarose dosée comme décrit pour la CDK1/cyclin B avec la myelin basic protein (1 mg/ml) comme substrat.

Tableau III

Kinase	CDK1/ cyclin B	CDK2/ cyclin A	CDK5/ p25	CDK9/ cyclin T	GSK- 3 α / β	CK1	DYRK1A
Roscovitine	0,33	0,21	0,28	0,23	60	4,0	3,0
N-&-N1	0,09	0,04	0,07	0,043	11,0	1,2	1,3
1	0,18	0,22	0,18	0,093	> 10	0,21	2,2
2	0,023	0,028	0,040	0,073	4,0	0,21	1,8
3	0,016	0,021	0,018	0,031	3,1	0,13	2,2
5	0,023	0,016	0,031	0,030	3,5	0,21	0,5
17	0,070	0,062	0,053	0,068	4,4	0,092	0,92
12	0,029	0,022	0,029	0,060	3,0	0,20	0,47
9	0,019	0,012	0,014	0,038	1,8	0,061	0,26
13	0,031	0,020	0,021	0,049	2,3	0,18	0,30
16	0,059	0,034	0,050	0,091	4,2	0,19	1,80
14	0,042	0,042	0,044	0,053	2,5	0,12	0,58
15	0,042	0,031	0,045	0,060	2,2	0,12	0,53
18	0,051	0,049	0,064	0,061	2,8	0,12	0,61
25	NT	NT	0,11	NT	>10	0,23	1,4
34	NT	NT	0,010	NT	0,53	0,10	0,42
35	NT	NT	0,034	NT	1,4	0,93	0,82
36	NT	NT	0,022	NT	1,6	0,58	1,6
31	NT	NT	0,025	NT	1,0	0,36	0,71
23	NT	NT	<0,03	NT	1,2	0,13	1,3
21	NT	NT	0,043	NT	1,2	0,11	1,2
28	NT	NT	0,12	NT	7,0	0,41	0,58
30	NT	NT	0,38	NT	2,1	0,56	1,4

« NT » : Non testé

Selon une deuxième série d'essais pharmacologiques, des tests sur cellules ont
 5 été menés, plus particulièrement sur la lignée SH-SY5Y et CLL selon la méthodologie
 décrite ci-après. Le tableau IV rassemble des exemples de résultats en valeurs de CI_{50} en
 μM .

MATERIEL ET METHODES

10

A. Cellules de Neuroblastome humain SH-SY5Y

Réactifs chimiques

Un kit Cell Titer 96[®] contenant le réactif MTS a été acheté à Promega (Madison, WI, USA). Le cocktail inhibiteur de protéase provenait de Roche et le sérum de veau foetal

(FCS) provenait d'Invitrogen. Les réactifs non listés provenaient de Sigma, sauf s'il en est indiqué autrement.

Lignée cellulaire et conditions de culture

La lignée de cellules du neuroblastome humain SH-SY5Y a été mise à pousser dans un milieu DMEM avec de la L-glutamine provenant d'Invitrogen (Cergy Pontoise, France), des antibiotiques et 10 % en volume de FCS provenant d'Invitrogen. Les conditions générales de culture étaient une atmosphère de 5 % en CO₂ et une température de 37 °C. Les plaques de culture et autres outils en plastique jetables ont été fournis par Corning (Corning, NY, USA). Les traitements par les composés de l'invention ont été effectués sur des cultures en croissance exponentielle au temps, et concentrations indiquées. Les expériences de contrôles ont été mises en oeuvre en utilisant également des dilutions appropriées de DMSO.

Mise en évidence de la viabilité des cellules

La viabilité des cellules a été déterminée en mesurant la réduction de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxyméthoxyphényl)-2-(4-sulfophényl)-2H-tétrazolium (MTS). La procédure était telle que décrite en détails dans Ribas J, et *al.*, 2004, « Cell differentiation, caspase inhibition, and macromolecular synthesis blockage, but not BCL-2 or BCL-XL proteins, protect SH-SYS5 cells from apoptosis triggered by two CDK inhibitory drugs », *Exp. Cell Res*, **2004**, 195, 9-24.

B. Lymphocyte humains de Leucémie Lymphoïde Chronique (B-LLC)

Patients et purification des cellules

Les cellules LLC ont été isolées à partir de sang héparinisé de patients non traités après consentement éclairé.

Les cellules mononucléaires ont été isolées par centrifugation sur gradient de densité Lymphosep (Biowest). Tous les échantillons de LLC-B avaient un score de Matutes de 4 ou 5. Le pourcentage de lymphocytes B LLC a été évalué par cytométrie de flux après marquage au CD19-PE (clone J4,119) et CD5-PC5 (clone BL1a) et les cellules analysées par FACS (EPICS XL, Beckman Coulter, France). Lorsque le pourcentage de cellules CD19+/CD5+ était inférieur à 90%, les lymphocytes B ont été enrichies en utilisant le kit II d'enrichissement en cellules B par déplétion immuno-magnétique des monocytes, NK, granulocytes et lymphocytes T (Miltenyi Biotech).

Apoptose

Les cellules B-LLC ont été cultivées (300 000 cellules /puits) à 37 °C dans le milieu RPMI 1640 (Lonza) contenant 10% de FCS (InVitrogen) avec diverses concentrations des composés de l'invention. Après incubation, les cellules B-LLC ont été
 5 récoltées, lavées en PBS et remises en suspension dans 100µL de « binding buffer 1x » contenant l'annexine V conjuguée au FITC et de l'iodure de Propidium (Beckman Coulter Apoptosis Detection Kit). Après 10 min d'incubation sur la glace les cellules ont été analysées par cytométrie de flux et le pourcentage de cellules en apoptose a été déterminé.

Les composés de l'invention présentent généralement une CI_{50} inférieure à 1
 10 µm pour les deux lignées cellulaires considérées.

Tableau IV

Lignée cellulaire	(R)-roscovitine	N-&-N1	1	2	3	5	34
SH-SY5Y	17	2,6	0,43	0,044	0,059	0,080	<0,03
CLL	8,96	1,42	0,189	0,032	0,032	NT	NT

Lignée cellulaire	25	35	36	31	30
SH-SY5Y	1,7	0,05	0,026	<0,03	1,4
CLL	NT	NT	NT	NT	NT

« NT » : Non Testé

15

Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments présentant une activité inhibitrice des protéines kinases et en particulier des kinases cycline-dépendantes (CDKs), des Caseine kinase 1 (CK1s) et des DYRKs.

20

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans la
 25 prévention et le traitement de différentes pathologies telles que les cancers, maladies neurodégénératives chroniques telles que maladies d'Alzheimer, de Parkinson, maladies neurodégénératives aiguës telles que traumatisme cérébral, accident vasculaire cérébral,

épilepsie, inflammations pulmonaires, arthrite, infections virales (SIDA, Herpes), traitement de la douleur, diabète, en particulier de type 2, maladies rénales telle que la polykystose rénale ou les glomérulonéphrites, leucémies telles que la leucémie lymphoïde chronique, en particulier de type B, parasites tels que *Plasmodium* et *Leishmania*.

5 Les composés de l'invention sont tout particulièrement utiles pour prévenir et/ou traiter les maladies suivantes : cancers, leucémie lymphoïde chronique, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, accident vasculaire cérébral, inflammations pulmonaires, SIDA, polykystose rénale, glomérulonéphrites.

10 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15 Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique,
20 locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies cités ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par
25 voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants.

30 Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 1 à 500 mg/kg, en une ou plusieurs prises,

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

5

La présente invention, selon un de ses aspects, concerne l'utilisation d'un composé de formule **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)**, **(If)** ou **(1)** à **(38)** ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'une au moins des maladies citées ci-dessus et en particulier le cancer.

10

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un composé de formule **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)**, **(If)** ou **(1)** à **(38)** ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable pour son utilisation à titre de médicament destiné au traitement et à la prévention d'au moins une des maladies citées ci-dessus et en particulier à titre d'agent anticancéreux.

15

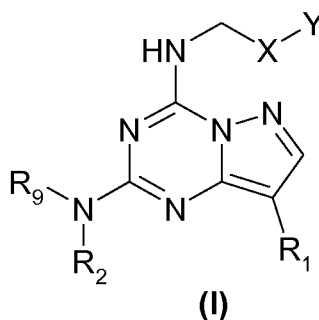
La présente invention, selon encore un autre de ses aspects, concerne également une méthode de prévention et/ou de traitement des pathologies indiquées ci-dessus qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

20

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent également trouver une utilisation dans le domaine vétérinaire et aussi être administrées à des animaux tels que chiens et chats pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies cités ci-dessus.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) suivante :



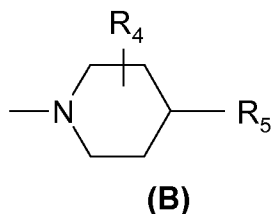
dans laquelle :

R₁ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ou un groupe (C₃-C₆)cycloalkyle,

R₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₃-C₆)cycloalkyle, un groupe (C₁-C₆)alkényle, un groupe (C₁-C₆)fluoroalkyle, un groupe (C₁-C₃)fluoroalcoxy ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alkyle, substitué (i) par un à trois groupes hydroxy, ou (ii) par un groupe NR_aR_b, où R_a et R_b représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle,

ou bien R₂ représente un groupe pyrrolidinylméthyle substitué par un à trois groupes hydroxy,

ledit groupe R₂ étant éventuellement substitué par un groupe -OCOR₃, dans lequel R₃ représente un dérivé d'acide aminé naturel ou non naturel ou un groupe pipéridyle de formule (B)



dans laquelle :

R₄ représente un hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₃)alkyle, un groupe hydroxy(C₁-C₃)alkyle ou un groupe -NR_aR_b, où R_a et R_b sont tels que définis précédemment et R₅ représente un hydrogène, un groupe (C₁-C₃)alkyle, un groupe -N(Me)₂, un groupe pipéridyle ou un groupe morpholinyle,

R₉ prend la même signification que R₂ et peut également représenter un atome d'hydrogène,

alternativement R₂ et R₉ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle choisi parmi les groupes pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle et pipéridinylpipéridinyle, ces hétérocycles pouvant être substitués par un à trois groupes choisis parmi hydroxy, (C₁-C₆)alkyle ou (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alkyle, ces deux derniers groupes étant substitués (i) par un à trois groupes hydroxy, ou (ii) par un groupe NR_aR_b, où R_a et R_b représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle,

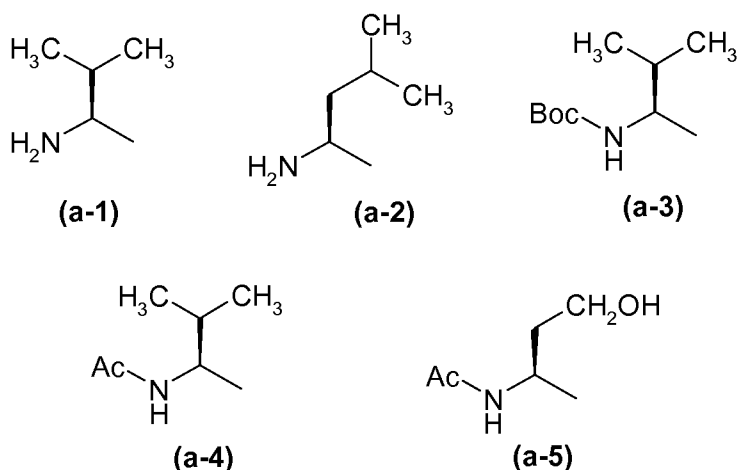
X et Y représentent indépendamment un groupe phényle ou un groupe hétéroaryle, lesdits groupes hétéroaryle et phényle pouvant être substitués par un ou deux groupes indépendamment choisis parmi un groupe (C₁-C₂)alkyle, un groupe (C₁-C₂)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₂)fluoroalkyle, un groupe (C₁-C₂)fluoroalcoxy, un groupe hydroxy, un groupe -COOH, un groupe -CONHR₆ et un groupe -NR_aR_b, où R_a et R_b sont tels que définis précédemment,

R₆ est un hydrogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle,

ledit groupe hétéroaryle étant choisi parmi un groupe thiényle, un groupe pyridyle, un groupe pyrimidinyle, un groupe thiazolyne, un groupe pyrrolyle et un groupe furanyle,

ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

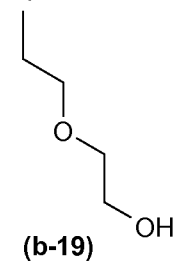
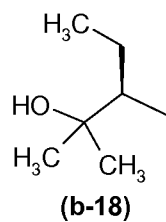
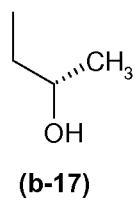
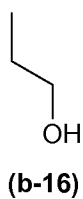
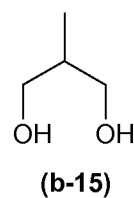
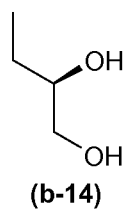
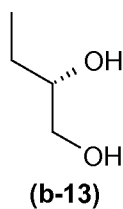
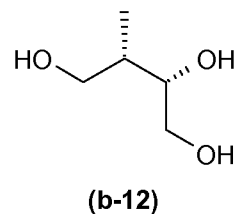
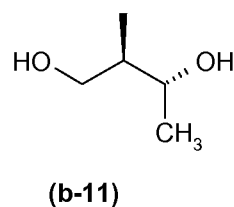
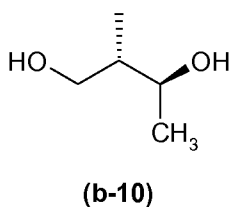
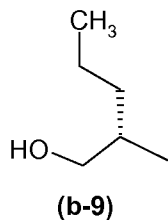
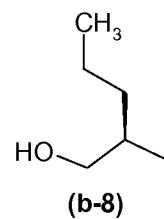
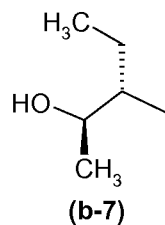
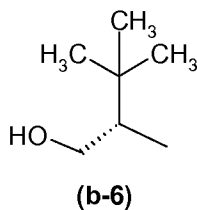
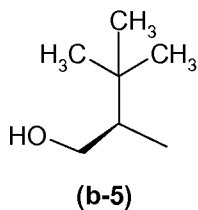
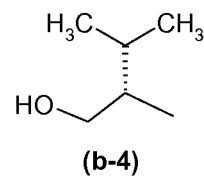
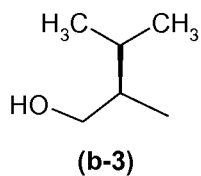
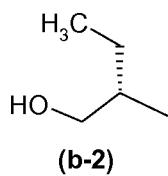
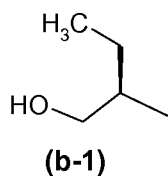
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₃ représente une des formules (a-1) à (a-5) suivantes :

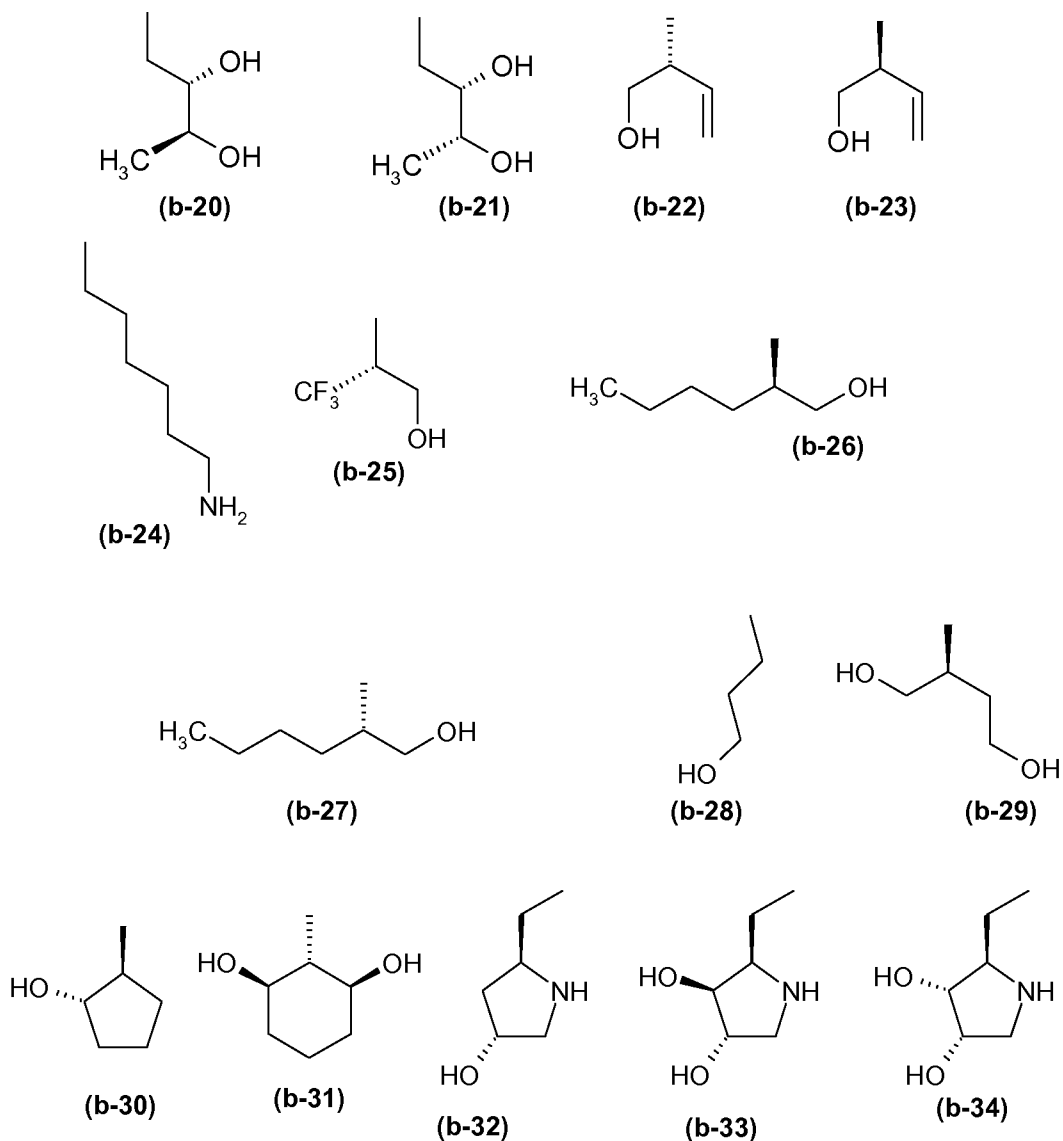


où Boc représente un groupe tert-butoxycarbonyle et Ac un groupe acétyle, ainsi que leurs énantiomères.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'un au moins des groupes X et Y est substitué et comporte un ou deux groupes de substitution, ledit groupe de substitution étant choisi parmi un groupe (C₁-C₂)alkyle, un groupe (C₁-C₂)fluoroalkyle, un groupe (C₁-C₂)alcoxy, un groupe (C₁-C₂)fluoroalcoxy, un atome d'halogène, un groupe hydroxy et un groupe -COOH.

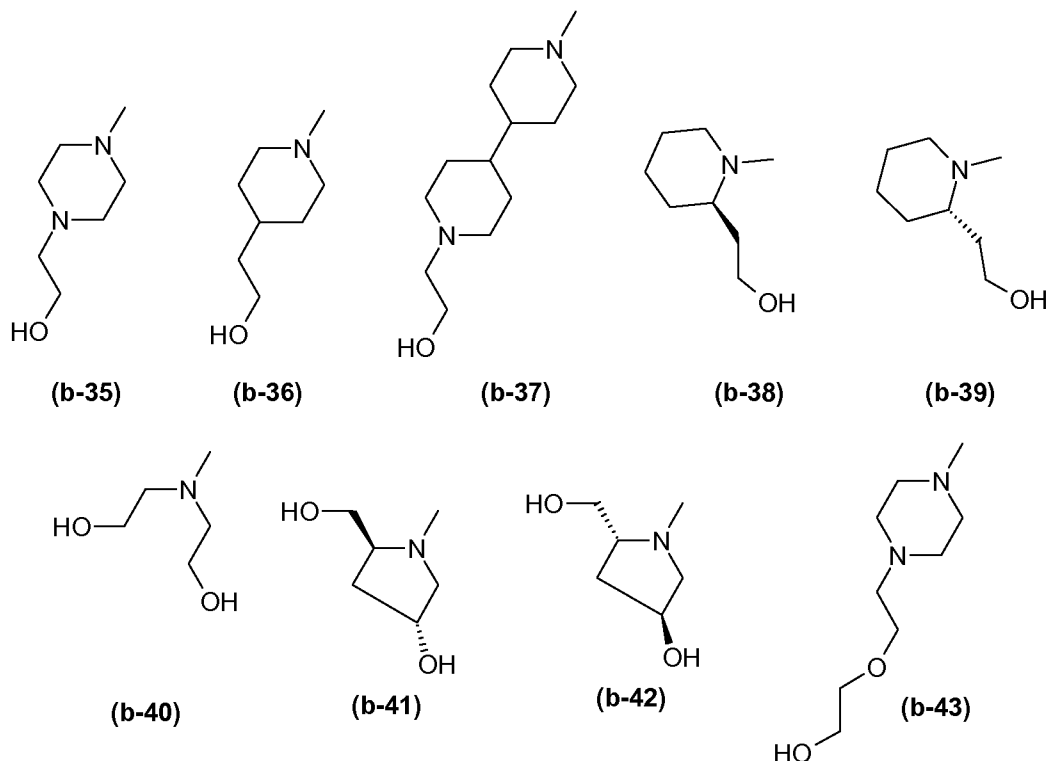
4. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R₂ représente l'une des formules suivantes :





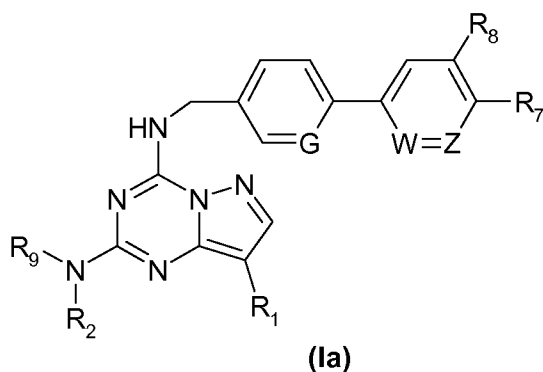
et en particulier l'une des formules (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) ou (b-15), ou bien R₂ et R₉ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, l'une des formules

5 suivantes :



et, en particulier, l'une des formules (b-37), (b-38), (b-39) ou (b-40).

5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il présente une formule (Ia) :



5

dans laquelle :

R_1 est tel que défini en revendication 1 et est avantageusement un groupe isopropyle,

R_2 et R_9 représentent indépendamment un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)fluoroalkyle, un groupe (C₁-C₃)fluoroalcoxy ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alkyle, ledit groupe étant substitué par un à trois groupes hydroxy avec R_9 pouvant représenter un atome d'hydrogène et R_2 représente avantageusement l'une des formules (b-

10

1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) ou (b-15) telles que définies ci-dessus, tandis que R₉ est un atome d'hydrogène, ou bien,

R₂ et R₉ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pipéridin-1-yle ou pipéridin-4-ylpipéridin-1-yle, ledit groupe étant substitué par un à trois groupes (C₁-C₆)alkyle substitué par un groupe hydroxy et R₂ et R₉ pris ensemble représentent avantageusement l'une des formules (b-37), (b-38), (b-39) ou (b-40) telles que définies ci-dessus,

R₇ et R₈ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₂)alkyle, un groupe (C₁-C₂)fluoroalkyle, un groupe (C₁-C₂)alcoxy, un groupe (C₁-C₂)fluoroalcoxy, un atome d'halogène, un groupe hydroxy ou un groupe -COOH,

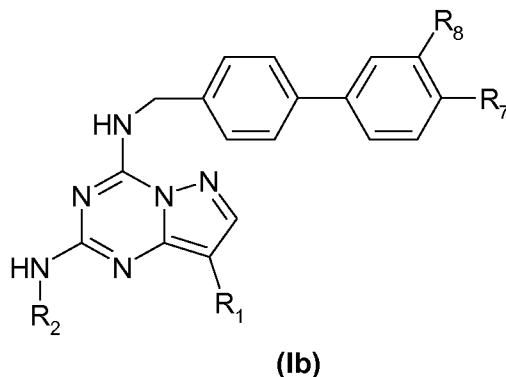
G représente -CH=, ou -N=, et

lorsque G représente -CH=, les groupes W et Z représentent soit simultanément -CH=, soit l'un représente -N= et l'autre représente -CH=,

lorsque G représente -N=, alors W et Z représentent -CH=,

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il présente une formule (Ib) :



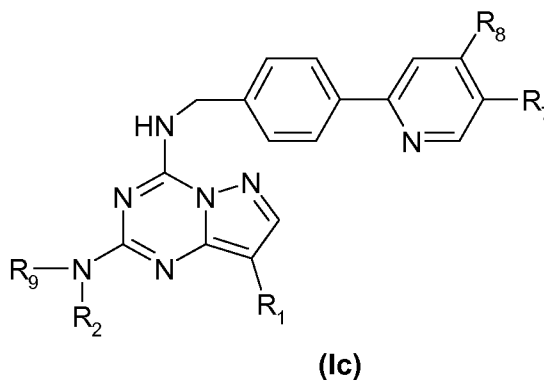
dans laquelle :

R₁ est tel que défini en revendication 1 et est avantageusement un groupe isopropyle,

R₂, R₇ et R₈ sont tels que définis dans la revendication précédente,

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il présente une formule (Ic) :



dans laquelle :

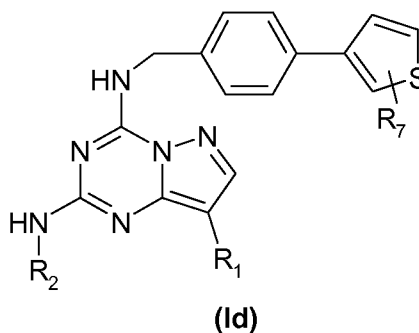
R₁ est tel que défini en revendication 1 et est avantageusement un groupe éthyle ou isopropyle,

soit R₉ est un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)fluoroalkyle, un groupe (C₁-C₃)fluoroalcoxy ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alkyle, ledit groupe étant substitué par un à trois groupes hydroxy, et avantageusement représente l'une des formules **(b-1)**, **(b-2)**, **(b-10)**, **(b-11)**, **(b-13)**, **(b-14)** ou **(b-15)** telles que définies ci-dessus ou alternativement,

soit R₂ et R₉ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pipéridin-1-yle ou pipéridin-4-ylpipéridin-1-yle, ledit groupe étant substitué par un à trois groupes (C₁-C₆)alkyle substitué par un groupe hydroxy et R₂ et R₉ pris ensemble représentent avantageusement l'une des formules **(b-37)**, **(b-38)**, **(b-39)** ou **(b-40)** telles que définies ci-dessus, et

R₇ et R₈ sont tels que définis dans la revendication 5, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il présente une formule **(Id)** :



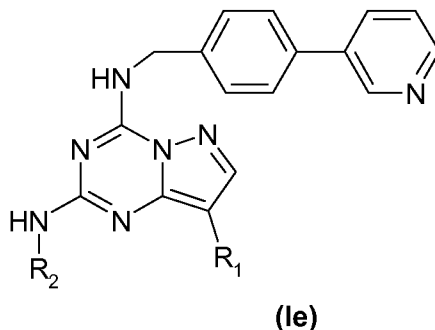
dans laquelle :

R₁ est tel que défini en revendication 1 et est avantageusement un groupe isopropyle,

R₂ et R₇ sont tels que définis dans la revendication 5,

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il présente une formule (Ie) :

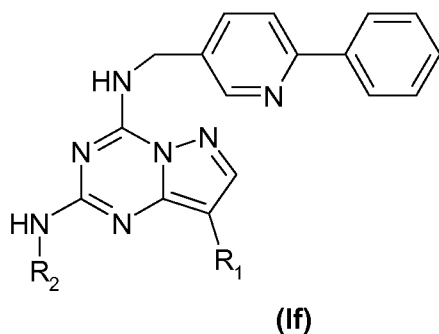


dans laquelle :

- 10 R₁ est tel que défini en revendication 1 et est avantageusement un groupe isopropyle,

R₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)fluoroalkyle, un groupe (C₁-C₃)fluoroalcoxy ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alkyle, ledit groupe étant substitué par un à trois groupes hydroxy, et avantageusement représente l'une des formules (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) ou (b-15) telles que définies ci-dessus,

- 15 ou encore une formule (If) :



R₁ est tel que défini en revendication 1 et est avantageusement un groupe isopropyle,

- 20 R₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)fluoroalkyle, un groupe (C₁-C₃)fluoroalcoxy ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alkyle, ledit groupe étant substitué par un à trois groupes hydroxy, et avantageusement représente l'une des formules (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) ou (b-15) telles que définies ci-dessus.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'un des composés suivants :

- (*R*) 2-(1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-(4-phénylbenzylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**1**)
- 5 - (*R*) 2-(1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**2**)
- Sel de fumarate du (*R*) 2-(1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**3**)
- (*S*) 2-(1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**4**)
- 10 - Sel de fumarate du (*S*) 2-(1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**5**)
- (*R*) 2-(1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(thiophén-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**6**)
- 15 - (*S*) 2-(1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(thiophén-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**7**)
- (*S*) 2-(1,2-dihydroxypropan-3-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**8**)
- Sel de fumarate du (*S*) 2-(1,2-dihydroxypropan-3-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**9**)
- 20 - (*R*) 2-(1,2-dihydroxypropan-3-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**10**)
- Sel de fumarate du (*R*) 2-(1,2-dihydroxypropan-3-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**11**)
- 25 - (*2R,3R*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**12**)
- sel de fumarate du (*2R,3R*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**13**)
- (*2S,3S*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**14**)
- 30 - Sel de fumarate du (*2S,3S*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**15**)

- (2*R*,3*R*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(thiophén-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**16**)
- 2-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**17**)
- 5 - Sel de fumarate du 2-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**18**),
- 2-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**19**)
- (*S*) 2-(1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-3-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**20**)
- 10 - (2*S*,3*S*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**21**)
- (*S*) 2-(-1-hydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**22**)
- 15 - (2*R*,3*R*) 2-(1,3-dihydroxybut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**23**)
- 2-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**24**)
- (*R*) 2-(1-hydroxy-4-méthylpent-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**25**)
- 20 - (*S*) 2-(1-hydroxy-4-méthylpent-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-phényl(pyridin-3-yl)méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**26**)
- (*S*) 2-(1-hydroxy-3,3-diméthylbut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**27**)
- 25 - (*S*) 2-(1-hydroxy-3-méthylbut-2-ylamino)-8-isopropyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**28**)
- 2-[4-[1-[8-isopropyl-4-[[4-(pyridin-2-yl)phényl]méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-2-yl]pipéridin-4-yl]pipéridin-1-yl]éthanol (**29**)
- 2-[4-[8-isopropyl-4-[[4-(pyridin-2-yl)phényl]méthylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-2-yl]pipérazin-1-yl]éthanol (**30**)
- 30 - (*R*) 2-(1,2-dihydroxypropan-3-ylamino)-8-éthyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**31**)

- [(2R)-3-[[8-ethyl-4-[[4-(2-pyridyl)phenyl]methylamino]pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]amino]-2-hydroxy-propyl] (2R)-2-Bocamino-3-methyl-butanoate **(32)**

- [(2R)-3-[[8-ethyl-4-[[4-(2-pyridyl)phenyl]methylamino]pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]amino]-2-hydroxy-propyl] (2R)-2-amino-3-methyl-butanoate **(33)** à

5 l'état de base ou de sel notamment de dichlorhydrate

- (S) 2-(1,2-dihydroxypropan-3-ylamino)-8-éthyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **(34)**

- (S) 8-ethyl-2-(-1-hydroxybut-2-ylamino)-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **(35)**

10 - (R) 8-ethyl-2-(-1-hydroxybut-2-ylamino)-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **(36)**

- 2-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-8-éthyl-4-[4-(pyridin-2-yl)benzylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine **(37)**

15 - 2-[(2S)-1-[8-éthyl-4-[[4-(2-pyridyl)phényl]méthylamino]pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]-2-pipéridyl]éthanol **(38)**

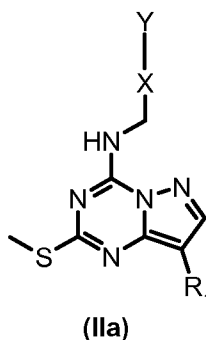
- 2-[[8-éthyl-4-[[4-(2-pyridyl)phényl]méthylamino]-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]-(2-hydroxyéthyl)amino]éthanol **(39)**

- (2R,3R)-2-[[8-éthyl-4-[[4-(2-pyridyl)phényl]méthylamino]pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]amino]butane-1,3-diol **(40)**

20 - (2S,3S)-2-[[8-ethyl-4-[[4-(2-pyridyl)phényl]méthylamino]pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl]amino]butane-1,3-diol **(41)**

ainsi que leurs éventuels sels d'acides pharmaceutiquement acceptables,

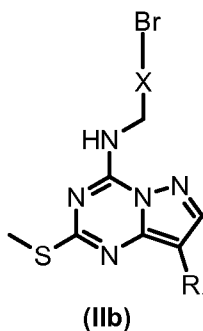
11. Procédé de préparation d'un composé de formule **(I)** selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on fait réagir un
25 composé de formule **(IIa)** qui suit :



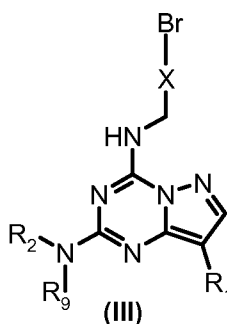
dans laquelle X, Y et R₁ sont tels que définis en revendication 1, avec de l'acide méta-chloroperbenzoïque dans une réaction d'oxydation et en ce qu'on engage la sulfone obtenue directement dans une réaction de substitution nucléophile en présence d'une amine primaire de formule NH-R₂R₉, où R₂ et R₉ sont tels que définis en revendication 1, à une

température variant de 100 à 180°C, pour conduire à un composé de formule (I),

ou bien en ce que l'on fait réagir un composé de formule (IIb)

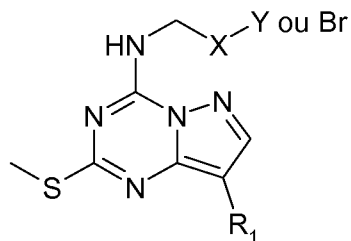


dans laquelle X et R₁ sont tels que définis en revendication 1, avec un métal comme par exemple le palladium ou le nickel, pour donner un composé de formule (IIa) tel que défini ci-dessus, ou alternativement, en ce que l'on fait réagir un composé de formule (IIb) tel que défini ci-dessus avec de l'acide méta-chloroperbenzoïque dans une réaction d'oxydation, la sulfone obtenue étant directement engagée dans une réaction de substitution nucléophile en présence d'une amine primaire de formule NH-R₂R₉, où R₂ et R₉ sont tels que définis dans la revendication 1, pour donner un composé de formule (III) :



dans laquelle X, R₁ et R₂ sont tels que définis dans la revendication 1, que l'on soumet à une réaction de couplage catalysée par un métal comme par exemple le palladium ou le nickel, pour conduire à un composé de formule (I).

12. Composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle X, Y et R₁ sont tels que définis dans les revendications 1, 2 ou 3.

13. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.

5 14. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour son utilisation à titre de médicament destiné au traitement et à la prévention des
10 maladies suivantes : cancers, maladies neurodégénératives chroniques telles que maladies d'Alzheimer, de Parkinson, maladies neurodégénératives aiguës telles que traumatisme cérébral, accident vasculaire cérébral, épilepsie, inflammations pulmonaires, arthrite, infections virales (SIDA, Herpes), traitement de la douleur, diabète, en particulier de type 2, maladies rénales telle que la polykystose rénale ou les glomérulonéphrites, leucémies
15 telles que la leucémie lymphoïde chronique, en particulier de type B, parasites tels que *Plasmodium* et *Leishmania*.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2010/051063

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/53 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 2005/187219 A1 (GUZI TIMOTHY J [US] ET AL) 25 August 2005 (2005-08-25) page 23, paragraph 232 - page 34, paragraph 237 paragraph [0001] claim 1	12 1-11, 13-15
X A	POPOWYCZ, FLORENCE ET AL: "Pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine as a Purine Bioisostere: Access to Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor (R)-Roscovitine Analogue" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 52(3), 655-663 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2009, XP002548292 cited in the application Schema 1a compound II	12 1-11, 13-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 May 2010

Date of mailing of the international search report

28/05/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fanni, Stefano

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2010/051063

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005187219 A1	25-08-2005	US 2006122389 A1	08-06-2006
		US 2007032495 A1	08-02-2007

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/IB2010/051063

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D487/04 A61K31/53 A61P35/00
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X A	US 2005/187219 A1 (GUZI TIMOTHY J [US] ET AL) 25 août 2005 (2005-08-25) page 23, alinéa 232 – page 34, alinéa 237 alinéa [0001] revendication 1	12 1-11, 13-15
X	POPOWYCZ, FLORENCE ET AL: "Pyrasolo[1,5-a]-1,3,5-triazine as a Purine Bioisostere: Access to Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor (R)-Roscovitine Analogue" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 52(3), 655-663 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2009, XP002548292 cité dans la demande	12
A	Schema 1a composé II	1-11, 13-15

☐ 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

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 mai 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/05/2010

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,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fanni, Stefano

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

PCT/IB2010/051063

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (avril 2005)