

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 26.07.02.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 30.01.04 Bulletin 04/05.

56 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

71 Demandeur(s) : GREENPHARMA Société anonyme  
— FR.

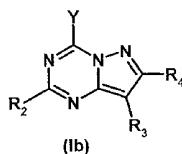
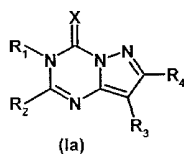
72 Inventeur(s) : BERNARD PHILIPPE et RABOISSON  
PIERRE.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : REGIMBEAU.

54 NOUVELLES PYRAZOLO[1,5-a]-1,3,5-TRIAZINES SUBSTITUÉES ET LEURS ANALOGUES, COMPOSITIONS  
PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT, UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENT ET PROCÉDES POUR  
LEUR PREPARATION.

57 L'invention concerne de nouveaux dérivés de pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazines ainsi que certains de leurs analogues structuraux et leurs applications dans le domaine thérapeutique tout particulièrement pour la prévention et le traitement de pathologies impliquant une dégénérescence des neurones centraux et/ou périphériques. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse. Les composés de l'invention répondent plus particulièrement aux formules générales (Ia) et (Ib):



5 L'invention a pour objet de nouveaux dérivés capables notamment d'augmenter la synthèse et/ou la libération de facteurs neurotrophiques donc aptes à être utilisés à titre de médicament humain ou vétérinaire, leurs procédés de préparation ainsi que les intermédiaires nécessaires à la synthèse.

Dans les conditions physiologiques, les neurites (dendrites et axones)  
10 permettent aux neurones d'effectuer un grand nombre de connections avec des neurones voisins. Ces neurones au travers des synapses, peuvent transmettre des messages par l'intermédiaire de messagers ou de neurotransmetteurs tels que les catécholamines, des aminoacides ou des peptides. Lorsque ces connections entre neurones se réduisent, suite à une mort cellulaire ou à une dégénérescence due à  
15 l'âge, à des maladies, des désordres ou des traumatismes, les capacités mentales du sujet peuvent gravement être altérées.

Le monoxyde de carbone qui est notamment produit par une enzyme, la hème oxygénase II, fonctionne comme un neurotransmetteur et est capable d'induire, après diffusion dans une cellule, la production d'un second messenger cellulaire : le  
20 guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Cette induction de GMPc est réalisée par l'intermédiaire d'une guanylate cyclase dépendante du monoxyde de carbone. Par ailleurs, le GMPc, tout comme l'AMPc, est dégradé par une famille d'enzymes, les phosphodiésterases (PDE), divisée en au moins 11 groupes. Les inhibiteurs de PDE, en ralentissant la dégradation du GMPc, augmentent ou maintiennent le taux de  
25 GMPc dans les cellules et en prolongent ses effets biologiques.

Il est établi que l'augmentation des taux intracellulaires de GMPc entraîne une modification de nombreuses activités cellulaires, et notamment de la synthèse et de la libération de plusieurs facteurs neurotrophiques endogènes (neurotrophine et pléiotrophine) ainsi que d'autres facteurs neuronaux qui peuvent induire, favoriser ou  
30 modifier une grande variété de fonctions cellulaires notamment la croissance et la communication cellulaire.

Les facteurs neurotrophiques sont des molécules qui exercent une très grande variété d'effets biologiques et stimulent le développement et la différenciation des neurones, le maintien de l'intégrité cellulaire et qui sont nécessaires à la survie et au développement des neurones. Plus particulièrement, les facteurs neurotrophiques permettent de prévenir la mort neuronale et de stimuler la croissance des neurites ainsi que de diminuer les potentiels de membrane, rendant le neurone plus réceptif aux signaux cellulaires. Les facteurs de croissance peuvent également changer la potentialisation à long terme des neurones induisant une augmentation de la plasticité neuronale et permettant d'augmenter les facultés cognitives et mentales.

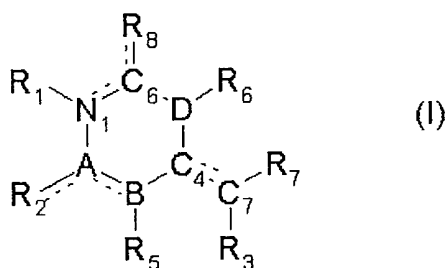
Dans certains états ou certaines maladies centrales ou périphériques, les fonctions neuronales sont altérées. Parmi ces états ou maladies résultant le plus souvent d'une mort neuronale excessive, on peut notamment citer à titre non limitatif : la vieillesse, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose amyotrophique latérale, les scléroses multiples, la maladie de Huntington, les accidents vasculaires cérébraux, les neuropathies périphériques, les rétinopathies (notamment la rétinite pigmentaire), les traumatismes (accidents au niveau de la colonne vertébrale, compression du nerf optique suite à un glaucome, ...) ou encore les troubles neuronaux causés par l'action de produits chimiques, ainsi que les troubles associés à ces états ou maladies qui peuvent être des troubles secondaires à la pathologie primaire. Dans de nombreux cas cités, c'est le plus souvent la mort progressive de motoneurones qui sera à l'origine des troubles observés et les traitements conventionnels font appel à l'administration d'agents anti-inflammatoires pour éviter la survenue de troubles secondaires.

L'un des moyens de prévenir de telles altérations et/ou de rétablir une fonction neuronale endommagée est de régénérer des neurites entre les différentes cellules nerveuses, par exemple, en augmentant les concentrations locales d'un ou de plusieurs facteurs de croissance. Les traitements faisant appel à de petites molécules capables d'augmenter la synthèse et/ou la sécrétion de facteurs de croissance et qui agissent préférentiellement par voie orale ou injectable seront préférés à ceux utilisant des facteurs de croissances naturels qui sont des molécules de grande taille, inactives par voie orale et incapables de pénétrer le système nerveux central. Ces

petites molécules en induisant la sécrétion et/ou la synthèse de facteurs de croissance sont également capables de changer la potentialisation à long terme des neurones, induisant notamment au niveau de l'hippocampe, une augmentation de la plasticité neuronale, ce qui aura pour conséquence d'augmenter les facultés cognitives et mentales.

La demanderesse a maintenant mis en évidence que les composés selon l'invention sont capables d'augmenter la synthèse et/ou la libération d'un ou de plusieurs facteurs neurotrophiques endogènes.

L'invention a en conséquence pour objet des composés répondant la formule générale (I)



dans laquelle:

A représente C ou N,

B et D identiques ou différents sont choisis parmi N ou C, sous réserve que A et B ne représentent pas simultanément un atome d'azote,

R<sub>1</sub> représente

- soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, ou (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle,
- soit un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>), aromatique ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes,
- soit un groupe NR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)aryle, et les hétérocycles en (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), aromatiques ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes;

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> identiques ou différents représentent chacun

- soit un atome d'hydrogène,

- soit un atome d'halogène,
- soit un groupe nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylCOOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylCOONa, trifluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, acyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylCOOH, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylCOONa, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>) hétéroaryle comportant de 1 à 3 hétéroatomes, CH(OH)(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, CO(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)-aryle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH-CH(COOH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle avec n = 1 à 4, m = 0 à 3 et p = 0 à 2,
- soit un groupe OR<sub>x</sub>, SR<sub>x</sub> ou NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> dans lequel (i) R<sub>x</sub> et R<sub>y</sub>, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)aryle, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, NR'R'' et NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)aryle, et les hétérocycles en (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), aromatiques ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R<sub>x</sub> et R<sub>y</sub> forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompues par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote,

R<sub>5</sub> représente

- soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)aryle, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes,

R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble avec les atomes qui les portent un cycle à 5 ou 6 chaînons qui peut contenir un autre hétéroatome choisi dans le groupe constitué par N, O et S, et dans laquelle

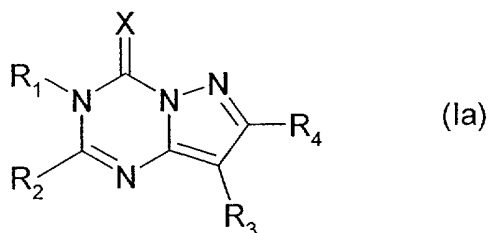
- si la liaison entre N<sub>1</sub> et C<sub>6</sub> est une liaison simple, alors la liaison entre C<sub>6</sub> et R<sub>8</sub> est une double liaison et R<sub>8</sub> = X, où X représente soit un atome d'oxygène ou de soufre, soit un groupe NR<sub>x</sub> dans lequel R<sub>x</sub> est tel que défini ci-dessus,

- si la liaison entre N<sub>1</sub> et C<sub>6</sub> est une double liaison, alors la liaison entre C<sub>6</sub> et R<sub>8</sub> est une liaison simple et R<sub>8</sub> = Y où Y représente soit un atome d'halogène, soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, phényle, OR<sub>x</sub>, SR<sub>x</sub> ou NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> dans lequel R<sub>x</sub> et R<sub>y</sub> sont tels que définis ci-dessus et R<sub>1</sub> n'est pas présent,
- 5 si la liaison entre A et B est une liaison simple, alors la liaison entre A et R<sub>2</sub> est une double liaison et R<sub>2</sub>=X où X est tel que défini ci-dessus, et
- si la liaison entre A et B est une double liaison, alors la liaison entre A et R<sub>2</sub> est une liaison simple, R<sub>2</sub> est tel que défini précédemment et R<sub>5</sub> n'est pas présent,
- si la liaison entre C<sub>4</sub> et D est une liaison simple, alors la liaison entre C<sub>4</sub> et C<sub>7</sub> est une
- 10 double liaison,
- si la liaison entre C<sub>4</sub> et D est une double liaison, alors la liaison entre C<sub>4</sub> et C<sub>7</sub> est une liaison simple, et D est un atome de carbone, ou bien D est un atome d'azote et R<sub>6</sub> n'est pas présent,
- leurs formes tautomères, leurs prodrogues, leurs bioprécurseurs et leurs sels
- 15 d'addition basiques ou acides pharmaceutiquement acceptables.

Avantageusement les composés répondent à la formule (I) dans laquelle A est un atome de carbone, et B et D des atomes d'azote, l'hétérocycle à 6 maillons ainsi formé étant une triazine ou dans laquelle A représente un atome d'azote et B et C des atomes de carbone, l'hétérocycle à 6 maillons ainsi formé étant une pyridazine.

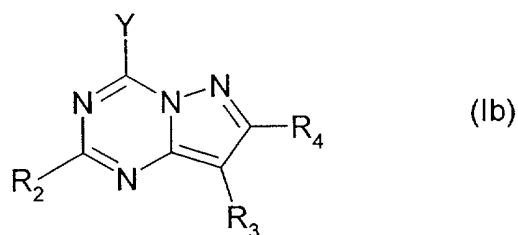
- 20 Si A et D représentent des atomes de carbone et que B est un atome d'azote, alors l'hétérocycle à 6 maillons est une pyrimidine, par exemple un dérivé d'uracile ou de cytosine.

De manière très avantageuse, les composés selon l'invention répondent plus particulièrement à la formule (Ia)



25

ou à la formule (Ib)



dans lesquelles:

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X et Y sont tels que définis précédemment, et

$R_4$  représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, un groupe NR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)aryle, et un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, lesdites formules (Ia) et (Ib) pouvant être entre elles des formes tautomères selon la définition de  $R_1$ , de X et de Y.

Dans un mode particulièrement avantageux de réalisation de l'invention,

$R_1$  représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle,  $R_2$  représente soit un atome d'hydrogène ou de soufre, soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, soit un groupe trifluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, soit un groupe amino, soit un groupe SR<sub>x</sub> où R<sub>x</sub> est tel que défini précédemment,

$R_3$  représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, trifluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, acyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>aryle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>aryle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH-CH(COOH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>aryle avec n = 1 à 4, m = 0 à 3 et p = 0 à 2, NR'R'' et NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)aryle, et les hétérocycles en (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), aromatiques ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes,

$R_4$  et  $R_5$  représentent chacun un atome d'hydrogène,

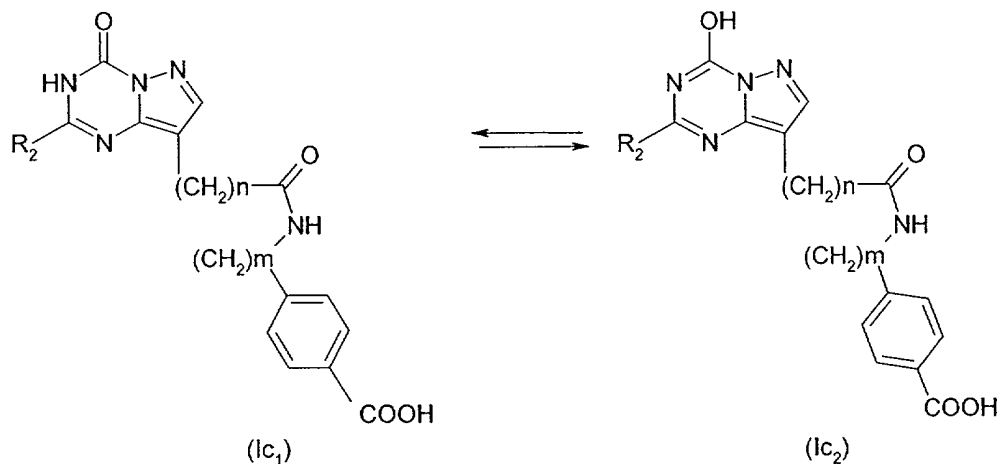
X représente un atome d'oxygène ou de soufre, et

Y représente soit un atome d'halogène, soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, phényle, OR<sub>x</sub>, SR<sub>x</sub> ou NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> dans lequel R<sub>x</sub> et R<sub>y</sub> sont tels que définis ci-dessus.

De manière encore plus avantageuse,

- 5 R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,  
 R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou de soufre, un groupe méthyle, propyle, trifluorométhyle, amino ou thiométhyle,  
 R<sub>3</sub> représente un atome d'iode, un groupe amino, nitro, acylamino, benzyle, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COONa, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COONa, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
 10 benzoate d'éthyle, benzoate de sodium CH<sub>2</sub>=CHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, propyn-1-yle, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COONa, (CH<sub>2</sub>)CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-indole, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH-CH(COOH)(CH<sub>2</sub>)indole, (CH<sub>2</sub>)CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH ou (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH,  
 X représente un atome d'oxygène et  
 15 Y représente un atome de brome ou de chlore ou un groupe OH, SH, *N*-méthyl-*N*-phénylamino (NPhCH<sub>3</sub>), *N*-méthyl-*N*-(4-acylamino-phényl)amino ou triazole.

Dans un mode particulièrement avantageux de réalisation de l'invention, celle-ci a pour objet les composés répondant aux formules (Ic<sub>1</sub>) et (Ic<sub>2</sub>)



- 20 dans lesquelles n = 1 à 4, et m = 0 à 2, ainsi que leurs prodrugs, leurs bioprécurseurs et leurs sels d'addition basique ou acide pharmaceutiquement acceptables.

De manière encore plus avantageuse, dans les composés de formule (Ic<sub>1</sub>) et Ic<sub>2</sub>), R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, n= 2 et m = 0.

De manière très avantageuse, les composés sont choisis dans le groupe constitué par les composés suivants:

- 5 4-[(Hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]benzoate de méthyle (Ib1)
- 8-(1-Hydroxypropyl)-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib2)
- 8-[(Hydroxy)(phényl)méthyl]-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3)
- 10 8-Benzyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib4)
- 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5)
- 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate
- 15 d'éthyle (Ib6)
- Acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique (Ib7)
- 4-[[1-Oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl]amino]benzoate de méthyle (Ib8)
- 20 8-Benzoyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib9)
- 2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-6-carboxylate d'éthyle (Ib10)
- 2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-phénylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine
- 25 (Ib11)
- 2-Méthyl-4-(*N*-méthylamino)-8-(prop-1-ynyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib12)
- 2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-(β-*D*-glycéro-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib13)
- 2-Méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib14)
- 30 2-Méthyl-4-[4-(*N,N*-diméthylaminophényl)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib15)
- 8-Benzyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (Ia1).

- Acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique (Ia2)  
 3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle Ia3 (Ia3)  
 4-[(Hydroxy)[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]benzoate de sodium  
 (Ia4)  
 5 4-[[1-(Oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de  
 sodium (Ia5)  
 8-Benzoyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (Ia6)  
 4-[2-(4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)éthylsulfonylamino]benzoate de  
 sodium.  
 10 4-[1-Oxo-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]benzoate  
 de sodium.  
 4-[1-Oxo-3-(2-*n*-propyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-  
 yl)propylamino]benzoate de sodium.  
 4-[1-Oxo-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]  
 15 benzoate de sodium.  
*N*-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.  
*N*-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-  
 yl)propanamide.  
*N*-[1-(Carboxyl)-2-(indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-  
 20 yl)propanamide.  
*N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-  
 yl)propanamide.  
*N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-  
 yl)propanamide.  
 25 *N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
 triazin-8-yl)propanamide.  
*N*-[1-(Carboxyl)-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-  
 yl)propanamide.

Les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, notamment de  
 30 sels d'addition basique ou acide, préférentiellement compatibles avec un usage  
 pharmaceutique. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à

titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique, camphorique, etc. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à  
5 titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc.

Selon l'invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant avantageusement de 1 à 6 atomes de carbone, tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, n-  
10 hexyle. Les groupes en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sont préférés. Les groupes alkyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalkyle. Des exemples de groupes arylalkyles sont notamment benzyle et phénéthyle.

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

Les groupes « alcényles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs double-liaisons. Ils comportent  
20 avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, une ou deux double-liaisons. Les groupes alcényles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalcényle.

Les groupes « alcynyles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs triple-liaisons. Ils comportent avantageusement  
25 de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, une ou deux triples-liaisons. Les groupes alcynyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalcynyle.

Les groupes « alcoxy » correspondent aux groupes alkyles et cycloalkyles définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). On  
préfère tout particulièrement les groupes méthoxy ou éthoxy.

30 Les groupes « acyles » correspondent aux groupes alkyles, cycloalkyles et aryles définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -CO. Comme

exemple de groupes acyles, on peut notamment citer les groupes acétyle, propionyle, cyclohexylcarbonyle et benzoyle.

Les groupes « aryles » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques, préférentiellement des systèmes hydrocarbonés aromatiques monocycliques ou bi-cycliques ayant de 6 à 18 atomes de carbone, encore plus préférentiellement 6 atomes de carbone. On peut citer par exemple les groupes phényle, naphtyle et bi-phényle.

Les groupes « hétéroaryles » désignent des systèmes hydrocarbonés aromatiques tels que définis ci-dessus comprenant un ou plusieurs hétéroatomes cycliques. Il s'agit préférentiellement de systèmes hydrocarbonés aromatiques cycliques comportant de 5 à 18 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes cycliques, notamment de 1 à 4 hétéroatomes cycliques choisis parmi N, O ou S. Parmi les groupes hétéroaryles préférés, on peut citer notamment les groupes benzothiényle, benzofuryle, pyrrolidinyle, morpholino, thiazolyle, thiényle, furyle, pyranyle, pyrrolyle, 2*H*-pyrrolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle et indolyle.

Les groupes aryles et hétéroaryles peuvent être substitués par un groupe alkyle, alcényle ou alcynyle tels que définis ci-dessus. Dans le cas, d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkyle on parle de groupe alkylaryle. Des exemples de groupe alkylaryle sont notamment tolyle, méthylyle et xilyle. Dans le cas d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alcényle on parle de groupe alcénylaryle. Des exemples de groupe alcénylaryle sont notamment le groupe cinnamyle. Dans le cas d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkynyle on parle de groupe alcynylaryle.

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

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

Les composés selon l'invention sont capables notamment d'augmenter la synthèse et/ou la libération de facteurs neurotrophiques

Parmi les facteurs de croissance induits par l'administration de ces nouveaux dérivés, on peut notamment citer à titre non limitatif : le NGF (nerve growth factor), le NT-3, le BDNF (brain-derived neurotrophique factor), le facteur neurotrophique

ciliaire (CNTF), le bFGF (basic fibroblast growth factor), la neurotrophin-3, la protéine S-100 bêta (Rathbone, M.P. *et al.* Prog. Neurobiol. (1999), 59, 663-690), ainsi que d'autres facteurs neurotrophiques impliqués dans la survie et dans la régénération de neurones sensitifs ou moteurs. Cette augmentation de la synthèse  
 5 et/ou de la libération de facteur(s) neurotrophique(s) est la conséquence d'une modulation de la guanylate cyclase dépendante du monoxyde de carbone et/ou de l'inhibition d'une phosphodiesterase. Dans les deux cas, une augmentation des taux intracellulaires de GMPc sera observée.

Les composés selon l'invention peuvent agir sur l'une ou l'autre enzyme  
 10 (guanylate cyclase ou phosphodiesterase) ou combiner une action simultanée sur ces deux cibles. Dans ce dernier cas, une action synergique sera obtenue et se traduira par une forte augmentation intracellulaire de GMPc. Pour certains états ou certaines pathologies, un inhibiteur mixte de phosphodiesterase, c'est-à-dire un inhibiteur agissant à la fois sur au moins deux familles différentes de phosphodiesterase sera  
 15 préféré. Par exemple, un inhibiteur de phosphodiesterase de type 4 (PDE4) permettra de traiter la composante inflammatoire relative aux états ou pathologies ciblés. Cet effet anti-inflammatoire est notamment la conséquence d'une forte diminution dose dépendante de la production de facteur nécrosant des tumeurs de type alpha (TNF- $\alpha$ ) par les cellules pro-inflammatoires. Par ailleurs, un inhibiteur de PDE4 permettra  
 20 également de traiter la dépression, la démence ou encore l'anxiété. Les nouveaux inhibiteurs de PDE4 sont avantageusement dépourvus d'effet émétique.

Certains composés de l'invention sont avantageusement doués d'effets anti-inflammatoires, de propriétés immunomodulatrices, neurologiques, antimicrobiens, antiviraux ou encore d'effets cardiovasculaires. Ces propriétés associées à l'activité  
 25 principale peuvent être dues à un pharmacophore différent de celui permettant d'engendrer la propriété principale. L'association de ces deux propriétés au sein d'une même molécule est particulièrement avantageuse pour le traitement des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, du Sida, du diabète, ainsi que des troubles de la mémoire, notamment ceux liés à la sénescence. Dans certains cas, une propriété  
 30 inhibitrice de PDE, des kinases dépendantes des cyclines, de la

monoaminooxygénase ou du transporteur 'multidroque' permettra d'obtenir ces propriétés associées.

Les composés selon l'invention sont en outre avantageusement doués d'un excellent tropisme central et avantageusement dénué d'effet hyperalgique et pro-  
5 inflammatoire.

L'invention concerne également les procédés de préparation des composés de formule (I).

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

A cet égard, selon un premier procédé, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention dans lesquels Y est différent de chlore et de brome peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (Ib) dans laquelle Y est un atome de chlore ou de brome en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

- 15 1. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $\text{NR}_x\text{R}_y$ , par réaction avec une amine de formule  $\text{HNR}_x\text{R}_y$ , dans un solvant organique à température ambiante. Comme solvant, on peut citer en particulier le dichlorométhane ou le diméthylformamide.
- 20 2. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alkyle, par réaction avec un composé de formule  $\text{YLi}$ , dans un solvant anhydre à une température comprise entre  $-80$  et  $-20$  °C, de préférence aux alentours de  $-78$ °C. Comme solvant, on peut citer les éthers, notamment le tétrahydrofurane.
- 25 3. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alcyn-1-yle, par réaction avec un composé de formule  $\text{YH}$ , dans lequel Y est un acétylénique vrai, en présence d'iodure de cuivre, de chlorure de palladium, de triphényl phosphine et d'une base, par exemple la triéthylamine. Comme solvant, on peut utiliser notamment l'acétonitrile; la réaction est effectuée de préférence à température ambiante
- 30 4. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ aryle, par réaction avec un composé aromatique, par exemple la *N,N*-diméthylaniline à une température comprise entre  $80$  et  $130$  °C, de préférence aux environs de  $120$ °C et en

tube scellé. Comme solvant, on préfère utiliser un solvant aprotique polaire, par exemple le chloroforme.

5 5. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $OR_x$ , par réaction avec un alcool de formule  $HOR_x$  à température ambiante. Si  $R_x$  est égal à OH, l'alcool sera remplacé dans cette réaction par de l'eau ou un hydroxyde, par exemple l'hydroxyde de sodium.

6. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $SR_x$ , par réaction avec un thiol de formule  $R_xSH$ . Comme solvant on peut citer notamment le tétrahydrofurane.

10 7. les composés où Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe SH peuvent être obtenus directement en traitant les composés où Y est un groupe OH par le réactif de Lawesson.

Les composés de formule générale (Ib) selon l'invention dans lesquels Y est différent de chlore peuvent également être obtenus à partir d'un composé de formule (Ib) dans laquelle Y est un groupement  $NR_xR_y$  particulier par exemple, un groupement *N*-méthyl-*N*-phénylamino, *N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino, *N*-méthyl-*N*-(4-acylamino-phényl)amino ou triazole en mettant en œuvre les méthodes suivantes:

1. Lorsque Y dans la formule du produit final est un groupe  $NR_xR_y$ , par réaction avec une amine de formule  $HNR_xR_y$ , dans un solvant protique à une température comprise entre 10°C et 130°C, de préférence autour de 90°C dans un tube scellé. Comme solvant, on peut citer en particulier le méthanol ou l'éthanol.

2. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupement hydroxyle (OH), par réaction avec un hydroxyde, par exemple l'hydroxyde de sodium, dans un solvant protique à une température comprise entre -10 et 100 °C, de préférence aux alentours de 25°C. Comme solvant, on peut citer les alcools, ou les mélanges alcool-eau notamment l'éthanol ou le mélange éthanol-eau.

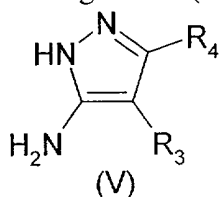
Les composés de formule générale (I) selon l'invention dans lequel  $R_1$  représente un groupe  $(C_1-C_{12})$  alkyle peuvent être préparés à partir des composés de formule générale (I) où  $R_1$  est égal à H, par une réaction d'alkylation utilisant une base, et un agent alkylant. Comme base on peut notamment citer le carbonate de potassium et

l'hydruure de sodium. Les agents alkylants préférés sont les halogénures ou les époxydes. La présence d'un catalyseur de transfert de phase permet, selon les cas, d'améliorer les rendements de réaction.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle  $X = S$  selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle  $X = O$  par une réaction utilisant le réactif de Lawesson dans un solvant organique, par exemple le toluène.

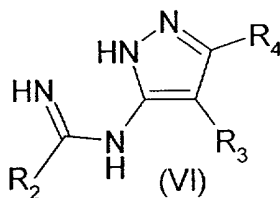
Les composés de formule générale (Ia) et (Ib) selon l'invention dans lesquelles  $R_1=H$  peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes:

10 a) réaction d'un composé de formule générale (V)



dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment;

avec un composé comprenant un groupe de formule  $R_2C(GP)=NH$ , dans laquelle  $R_2$  est tel que défini précédemment et GP représente un groupement partant, par exemple un atome d'halogène, un groupement  $(C_1-C_4)$ alcoxy ou un groupement thio $(C_1-C_4)$ alcoxy, pour obtenir un composé de formule (VI)



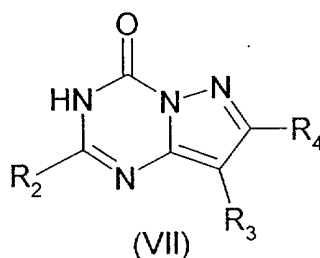
dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ , et  $R_4$  sont tels que définis précédemment ;

b) réaction du composé de formule (VI) avec un diélectrophile, par exemple le carbonate de diéthyle ou un orthoester, pour obtenir un composé de formule (Ia) ou (Ib) dans lesquelles  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X et Y sont tels que définis précédemment et  $R_1$  est égal à H.

Le composé comprenant un groupe de formule  $R_2C(GP)=NH$  de l'étape a) est de préférence un imidate de formule  $R_2(OMe)=NH.HCl$ , dans lequel  $R_2$  est tel que

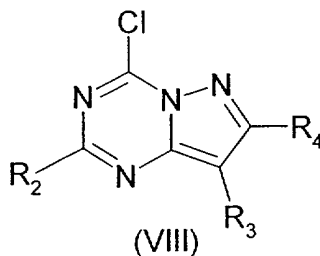
défini précédemment. La réaction est avantageusement effectuée en présence d'une base, par exemple l'acétate de sodium, dans un solvant inerte à température ambiante. On peut citer comme solvant l'acétonitrile. En fin de réaction, le produit est obtenu dans ce cas sous forme d'acétate.

- 5 L'étape b) est effectuée avantageusement en présence d'une base, par exemple l'éthanolate de sodium, à une température comprise entre 20 et 150 °C de préférence aux alentours de 100°C, lorsque le diélectrophile utilisé est le carbonate d'éthyle, pendant une durée comprise entre 3 et 48 heures, de préférence autour de 24 heures. Dans ce cas, un composé de formule générale (VII) est obtenu, dans  
10 laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis précédemment.



- Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (VII), dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis ci-avant, en mettant en œuvre les  
15 méthodes suivantes :

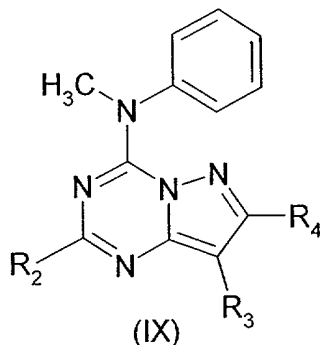
1. lorsque Y dans la formule du produit final est un groupe NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, par réaction avec de l'oxychlorure de phosphore (POCl<sub>3</sub>) et une amine tertiaire, par exemple la *N,N*-diméthylaniline dans un solvant aprotique à une température comprise entre 60°C et 140°C pour obtenir un composé de formule (VIII)



- 20 dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis précédemment. Ce composé (VIII) peut être isolé ou directement converti en un composé de formule générale (Ib) dans

laquelle Y est un groupe  $\text{NR}_x\text{R}_y$ , par réaction avec une amine de formule  $\text{HNR}_x\text{R}_y$ , à température ambiante.

2. lorsque Y dans la formule du produit final est un groupe  $\text{NPhCH}_3$ , par réaction avec de l'oxychlorure de phosphore ( $\text{POCl}_3$ ) et de la *N,N*-diméthylaniline dans un solvant aprotique à une température comprise entre  $60^\circ\text{C}$  et  $140^\circ\text{C}$  pour obtenir un composé de formule (IX)



dans laquelle  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  sont tels que définis précédemment.

3. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $\text{SH}$ , par réaction avec le réactif de Lawesson dans un solvant aprotique.

Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (IX) en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

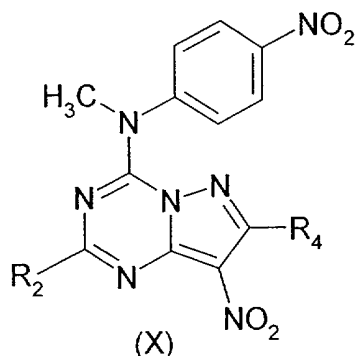
1. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $\text{NR}_x\text{R}_y$ , par réaction avec une amine de formule  $\text{HNR}_x\text{R}_y$ , dans un solvant protique, à une température comprise entre  $20^\circ\text{C}$  et  $130^\circ\text{C}$ , de préférence autour de  $100^\circ\text{C}$ . Comme solvant on peut citer l'éthanol.

2. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $\text{OH}$ , par réaction avec un hydroxyde, par exemple l'hydroxyde de sodium, dans un solvant protique, à une température comprise entre  $20^\circ\text{C}$  et  $130^\circ\text{C}$ , de préférence autour de  $100^\circ\text{C}$ . Comme solvant on peut citer l'éthanol.

3. lorsque  $\text{R}_3$  dans la formule du produit final (Ib) est un groupe acyle, par réaction d'un chlorure d'acide, de préférence en présence d'un acide de Lewis, à une température comprise entre  $20^\circ\text{C}$  et  $80^\circ\text{C}$ , de préférence autour de  $60^\circ\text{C}$  avec un composé de formule (IX) dans laquelle  $\text{R}_3$  est un atome d'hydrogène. Cette réaction

est avantageusement conduite en l'absence de solvant. Parmi les acides de Lewis on peut notamment citer le chlorure d'étain (IV).

4. lorsque  $R_3$  dans la formule du produit final (Ib) est un groupe nitro, par réaction de l'acide nitrique, de préférence dans un milieu protique. Dans ce cas un produit de formule générale (X) est obtenu de manière majoritaire

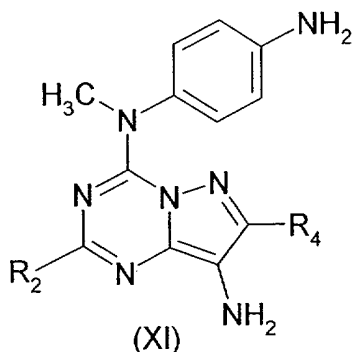


dans laquelle  $R_2$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment.

- Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (X) par un procédé comprenant les étapes suivantes:

1. l'hydrogénation catalytique, par exemple en présence de palladium sur charbon.

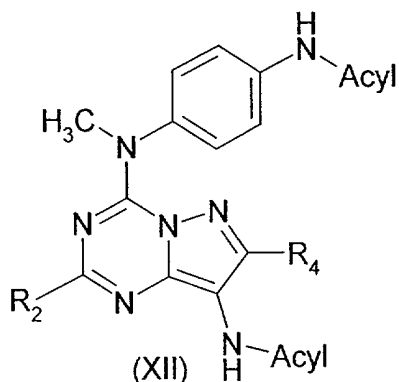
Un composé de formule générale (XI) est alors obtenu



dans laquelle  $R_2$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment.

2. l'acylation d'un composé de structure générale (XI) en utilisant un agent acylant, de formule générale Acyl-GP où GP a les mêmes significations que précédemment. Comme agent acylant on peut citer les chlorures d'acide. Cette réaction est avantageusement conduite dans un solvant organique en présence d'une base.

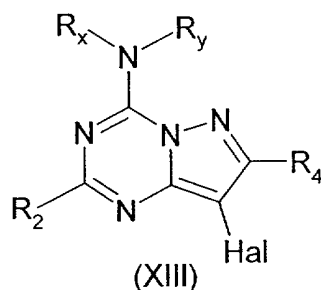
Comme base on peut citer la triéthylamine et comme solvant le dichlorométhane. Un composé de formule générale (XII) est alors obtenu



dans laquelle  $R_2$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment.

- 5 3. le composé de formule générale (XII) est transformé en composés de formule générale (Ib) selon l'invention par action d'un nucléophile de formule générale YH ou  $Y^-$ , dans laquelle Y est tel que défini précédemment. Y peut par exemple être une amine de type  $HNR_xR_y$  ou l'anion hydroxyde.

- 10 Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (XIII)



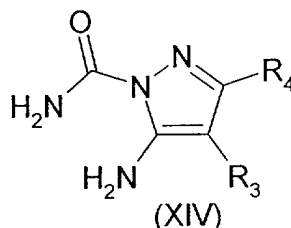
dans laquelle  $R_x$ ,  $R_y$ ,  $R_2$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment et Hal représente un atome d'halogène, de préférence un atome d'iode, en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

- 15 1. une réaction de couplage au palladium en présence d'un acide boronique ou d'un alcène ou d'un alcyne ou de tout autre réactif classiquement utilisé dans ce type de réaction de couplage, à une température comprise entre 10 et 130°C.
2. par action d'une base forte, par exemple le *n*-butyllithium à une température comprise entre -20°C et -80°C, de préférence à -78°C. Un carbanion est alors
- 20 obtenu en position 8 de la pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine. Ce carbanion peut ensuite

être couplé avec différents agents électrophiles. Comme agents électrophiles les aldéhydes seront préférés.

Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ia) ou (Ib) où  $R_3$  est un groupement acyle peuvent être obtenus selon l'invention à partir d'un composé de formule (Ia) ou (Ib) dans lesquelles  $R_3$  est un atome d'hydrogène, par réaction d'un chlorure d'acide, de préférence en présence d'un acide de Lewis, à une température comprise entre 20°C et 80°C, de préférence autour de 60°C avec un composé de formule (IX) dans laquelle  $R_3$  est un atome d'hydrogène. Cette réaction est avantagement conduite en l'absence de solvant. Parmi les acides de Lewis on peut notamment citer le chlorure d'étain (IV).

Les composés de formule générale (VII) peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule générale (XIV)



dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment, avec un composé comprenant un agent électrophile, par exemple un orthoester, à une température comprise entre 10 et 140°C, de préférence autour de 100°C.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I) et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter ou à prévenir une maladie humaine ou animale pour laquelle une augmentation de la synthèse et/ou la libération de facteurs neurotrophiques est recherchée.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation des composés de formule (I) pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter ou à prévenir des pathologies impliquant une dégénérescence neuronale.

Ainsi les compositions pharmaceutiques contenant les composés selon l'invention, notamment les pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines substituées peuvent être

utilisées dans le traitement de troubles neurodégénératifs ou neurologiques des systèmes central et périphérique, y compris les troubles cognitifs liés à l'âge, tels que la sénilité et la maladie d'Alzheimer, les lésions des nerfs, les neuropathies périphériques, y compris les neuropathies associées à l'administration de médicaments (oncolytiques...), le syndrome de Down, les accidents vasculaires cérébraux et les affections avec spasmes telles que l'épilepsie. Les composés selon l'invention sont particulièrement intéressants dans le traitement de pathologies ou d'états dans lesquels les fonctions neuronales centrales ou périphériques, sont altérées, et plus particulièrement dans des états ou maladies résultant d'une mort neuronale excessive comme les troubles neurodégénératifs ou neurologiques des systèmes centraux et périphériques de nature chronique ou aiguë. On peut notamment citer à titre non limitatif les troubles cognitifs et mentaux liés à l'âge (notamment la sénilité), la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose amyotrophique latérale, le syndrome de Down, les scléroses multiples, la maladie de Huntington's, les accidents vasculaires cérébraux, les neuropathies périphériques (y compris les neuropathies associées à la prise de médicaments ou au diabète), les rétinoopathies (notamment la rétinite pigmentaire), les traumatismes (accidents au niveau de la colonne vertébrale, compression du nerf optique suite à un glaucome et de manière générale toute lésion de nerfs centraux ou périphériques...), ou encore les troubles neuronaux causés par l'action de produits chimiques, ainsi que les troubles associés à ces états ou maladies qui peuvent être des troubles secondaires à la pathologie primaire. Dans de nombreux cas cités, c'est le plus souvent la mort progressive de motoneurones et/ou neurones sensitifs qui seront à l'origine des troubles observés.

25 Ce traitement peut également être administré à titre préventif, à des patients risquant de développer ces mêmes maladies.

Certains composés de l'invention présentent des effets anti-inflammatoires, des propriétés immunomodulatrices, neurologiques, antimicrobiennes, antivirales ou encore des effets cardiovasculaires. L'association de ces deux propriétés au sein d'une même molécule est particulièrement avantageuse pour le traitement des

maladies d'Alzheimer et de Parkinson, du Sida, ainsi que des troubles de la mémoire, notamment ceux liés à la sénescence.

Les composés de l'invention sont également particulièrement intéressants pour le traitement de pathologies du système nerveux central, telles que plus  
5 spécifiquement la dépression, la schizophrénie, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, les affections avec spasmes telle que l'épilepsie la fibromyalgie, la démence des corps de Lewy (« Lewy body dementia »).

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

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

Les composés peuvent également être administrés sous forme de gels, huiles, comprimés, collyres, suppositoires, poudres, gélules, capsules, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée  
30 et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie concernée, du mode d'administration, etc.

Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 5 0,1 µg et 100 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,01 à 10 mg/kg, typiquement entre 0,1 et 10 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être réalisées, le cas échéant. D'autre part, pour des traitements chroniques, des systèmes retard ou prolongés peuvent être avantageux.

L'invention est illustrée par les exemples et la figure qui suivent, qui doivent 10 être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

Les exemples 1 à 3 concernent la synthèse chimique et l'exemple 4 illustre l'activité pharmacologique des composés de l'invention.

La figure 1 représente l'effet de la molécule Ia5 sur les neurones en culture. Les neurones sont mis en culture dans le milieu Neurobasal à partir du cortex 15 cérébral de rat fœtal selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4 et sont photographiés sans coloration 17 jours après la mise en culture. La culture A est une culture témoin sans composé. La molécule Ia5 a été ajoutée à la culture B au 8<sup>ème</sup> jour après la mise en culture à la concentration de 50 µM.

## 20 **EXEMPLE 1: SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE VI-XIII**

Les produits de départ sont disponibles dans le commerce ou peuvent être synthétisés par des méthodes classiques connues de l'homme du métier.

**Acétate de N-(pyrazol-3-yl)acétamidine.NaCl (VIa).** Ajouter sous argon à une 25 solution de 500 mg de 3-aminopyrazole et de 692 mg de chlorhydrate d'iminoacétate de méthyle dans 10 mL de CH<sub>3</sub>CN, 516 mg d'AcONa. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL de CH<sub>3</sub>CN et 2 fois avec 5 mL d'Et<sub>2</sub>O. On obtient 1,34 g d'une poudre blanche, Rdt : 92%. Pf : 159°C. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 1,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,86 30 (s, 1H pyrazole), 7,54 (s, 1H pyrazole).

- Acétate de *N*-(pyrazol-3-yl)trifluoroacétamidine (VIb).** Ajouter sous argon à une solution de 1,18 g de 3-aminopyrazole dans 15 mL de CH<sub>3</sub>CN, 3,4 g de *S-p*-chlorophényltrifluorothioacétimide. Après 5 minutes, ajouter 812 µL d'AcOH au goutte à goutte. Après 8 heures, évaporer à sec. Ajouter 5 mL d'Et<sub>2</sub>O et 30 mL d'hexane. Laisser sous agitation vigoureuse pendant 30 minutes. Filtrer. Laver 2 fois avec 5 mL d'hexane, puis 2 fois avec 5 mL d'H<sub>2</sub>O. M : 178,12. Rdt = 93%. Pf : 132°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 6,38 (d, *J* = 2,4, 1H pyrazole), 7,51 (d, *J* = 2,4, 1H pyrazole).
- 10 **Pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIa).** Chauffer à reflux pendant 36 heures une solution de 1,0 g de 5-amino-2-pyrazolecarboxamide et de 3,0 mL d'orthoformiate de triméthyle dans 50 mL de CH<sub>3</sub>CN. Laisser revenir à température ambiante. Laisser cristalliser pendant 2 jours. Filtrer les cristaux. Recristalliser dans CH<sub>3</sub>CN. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores.
- 15 **2-Méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIb).** Ajouter 125 mg de Na à 10 mL d'EtOH anhydre. Lorsque le Na est entièrement consommé, ajouter sous atmosphère inerte à cette solution, 200 mg d'acétate de *N*-(pyrazol-3-yl)acétamidine.NaCl (VIa) et 605 µL de carbonate de diéthyle. Chauffer à reflux pendant 5 heures. Evaporer à sec. Reprendre dans 10 mL d'eau glacée. Ajouter une solution d'HCl 0,1N jusqu'à pH = 7 (contrôle au papier pH). Evaporer à sec. Reprendre dans 7 mL d'eau glacée. Laisser cristalliser pendant 2 heures. Filtrer. Recristalliser dans EtOH/Et<sub>2</sub>O. On obtient 110 mg du produit titre sous forme de cristaux incolores. M : 150,14. Rdt : 89%. Pf : 268°C. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,38 (d, *J* = 1,8, H<sup>8</sup> pyrazole), 8,01 (d, *J* = 1,8, H<sup>7</sup> pyrazole), 12,48 (s large, 1H échangeable, NH).
- 20 **2-Thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIc).** Ajouter par petites fractions 676 mg de Na dans 20 mL d'EtOH absolu. Lorsque le Na est entièrement consommé, ajouter 900 mg de *N*-éthoxycarbonyl-*N'*-(pyrazol-3-yl)thiourée. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 20 minutes. Evaporer à sec. Ajouter 10 mL d'H<sub>2</sub>O glacée et laisser sous agitation vigoureuse
- 25
- 30

pendant 20 minutes à 0°C. Filtrer. Laver 2 fois avec 5 mL d'EtOH puis 2 fois avec 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. On obtient 671 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 95%. Pf : 295°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1gtte de D<sub>2</sub>O) : 5,51 (d, *J* = 1,5, H<sup>8</sup> pyrazole), 7,48 (d, *J* = 1,5, H<sup>7</sup> pyrazole).

5

**2-Thiométhylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIId).** Ajouter au goutte à goutte 222 µL de MeI à une solution de 600 mg de 2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIC) dans 20 mL d'EtOH, 3 mL d'H<sub>2</sub>O et 3 mL de lessive de soude. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 20 minutes. Filtrer les cristaux blancs du produit titre (sel de Na). Reprendre les cristaux dans 10 mL d'H<sub>2</sub>O et ajuster le pH à 8 (contrôle au papier pH). Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL d'H<sub>2</sub>O. On obtient 429 mg du produit titre sous forme d'une poudre blanche. M : 182,21. Rdt : 66%. Pf : 257°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, 1 goutte de DMSO-*d*<sub>6</sub> + CDCl<sub>3</sub>) : 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,92 (d, *J* = 2,0, 1H, H<sup>8</sup> pyrazole), 7,53 (d, *J* = 2,0, 1H, H<sup>7</sup> pyrazole).

15

**4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXa).** Chauffer à reflux un mélange de 1,0 g de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIa) dans 3 mL de diméthylaniline et 8 mL de POCl<sub>3</sub> pendant 2 heures. Evaporer le POCl<sub>3</sub>. Sécher à la pompe (1heure). Ajouter 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et au goutte à goutte 3 mL de méthylaniline et 6 mL de triéthylamine. Après 1 heure à température ambiante, évaporer à sec et ajouter 30 mL d'eau glacée. Extraire 2 fois avec 30 ml d'Et<sub>2</sub>O, sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt1/Hexane2 puis AcOEt1/Hexane1). Recristalliser dans l'hexane. Rdt : 88%. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 4,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,64 (d, 1H, 1H pyrazole), 7,44-7,72 (m, 5H, 5H Ar), 8,03 (d, 1H, 1H pyrazole), 8,48 (s, 1H, 2-H).

20

25

**2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXb).** En remplaçant dans l'exemple IXa la pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIa) par la 2-

30

méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIb), on obtient de la même manière le produit titre (Rdt : 92%). Pf : 116°C.

5 **2-Méthyl-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]-8-nitropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Xa).** Ajouter 2,3 g de 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXb) à 18 mL d'HNO<sub>3</sub> fumant à 0°C. Le milieu réactionnel se colore en rouge foncé. Après 10 minutes à 0°C, ajouter 300 mL d'un mélange H<sub>2</sub>O/glace. Un précipité vert se forme. Filtrer et laver 2 fois avec 20 mL d'H<sub>2</sub>O, 2 fois avec 6 mL de MeOH et 2 fois avec 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. Purifier par chromatographie  
10 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50/Et<sub>2</sub>O 50). Triturer dans 15 mL d'Et<sub>2</sub>O. Filtrer et laver avec 2 fois 5 mL d'Et<sub>2</sub>O. On obtient 2,7 g du produit titre sous forme d'une poudre crème (Rdt : 85%). Pf : 256 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7,85 (système AB, Δδ = 0,94, J<sub>AB</sub> = 8,7, 4H, NO<sub>2</sub>Ph), 8,28 (s, H<sup>7</sup> pyrazole).

15 **8-Amino-4-[*N*-(4-aminophényl)-*N*-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIa).** Hydrogéner à pression atmosphérique une solution/suspension de 60 mg de 2-méthyl-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]-8-nitropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Xa), 60 mg de Palladium sur charbon dans 30 mL de MeOH pendant 2 heures. Filtrer sur célite. Laver 2 fois avec 10 mL de MeOH. Evaporer à sec. Purifier  
20 par chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50/EtOH 10/AcOEt 40) puis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 40/EtOH 20/AcOEt 40). On obtient une huile jaune, qui cristallise lorsqu'on la triture dans un minimum d'Et<sub>2</sub>O (Rdt : 68%). Pf : 166°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,66 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6,83 (système AB, Δδ = 0,29, J = 8,6, 4H, NH<sub>2</sub>Ph), 7,50 (s, H<sup>7</sup> pyrazole).

25

**8-Acétamido-4-[*N*-(4-acétamidophényl)-*N*-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIa).** Ajouter goutte à goutte à 0°C, 47 μL de chlorure d'acétyle à une solution de 80 mg de 8-amino-4-[*N*-(4-aminophényl)-*N*-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIa) dans 7 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. Ajouter  
30 goutte à goutte 96 μL de triéthylamine. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Ajouter 15 mL d'H<sub>2</sub>O et extraire 3 fois avec 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50/ AcOEt 40/EtOH 10) puis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 40/AcOEt 40/EtOH 20). Evaporer à sec. Triturer dans 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. On obtient 88 mg du produit titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt : 84%). Pf : 158 °C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,21 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>CO), 2,56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7,53 (système AB, Δδ = 0,41, J<sub>AB</sub> = 8,8, 4H, CONHPh), 7,60 (s large, 2H, 2 NH échangeables), 8,35 (s, H<sup>7</sup> pyrazole).

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

Ajouter 140 mg de NIS à une solution de 100 mg de 4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXa) dans 10 mL de CHCl<sub>3</sub>. Chauffer à reflux 30 minutes. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt/Hexane, 1 :3). Recristalliser dans EtOH. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 91%. Pf : 193 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3,82 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7,19-7,44 (m, 5H, Ph), 7,77 (s, 1H, H<sup>7</sup> pyrazole), 8,3 (s, 1H, H<sup>2</sup> pyrazole).

15

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

**(XIIIb).** En remplaçant dans l'exemple XIIIa la 4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXa) par la 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXb) on obtient de la même manière le produit titre (Rdt : 78%).

20

**EXEMPLE 2: SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE Ib**

**4-[(Hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]benzoate de méthyle (Ib1)** Ajouter à -78°C et sous argon à une solution de 160 mg de 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIa) dans 25ml de THF anhydre, 220 μL de *n*-BuLi à 15% dans l'hexane. Après 5 minutes à -78°C ajouter 115 mg de 4-formylbenzoate de méthyle. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Ajouter 30ml d'H<sub>2</sub>O et extraire 3 fois avec 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et filtrer. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt1/Hexane1). Recristalliser dans Et<sub>2</sub>O/Hexane). On obtient le

25

30

produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt = 93%). Pf: 68 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,22 (s, 1H, CH), 7,17-7,55 (m, 8H, 8 ArH), 8,01 (d, *J* = 8,2, 2H, 2 CH), 8,21 (s, 1H, 1 ArH).

- 5 **8-(1-Hydroxypropyl)-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib2).** En remplaçant dans l'exemple Ib1 la 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIa) par la 8-iodo-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIb) et le 4-formylbenzoate de méthyle par le propionaldéhyde, on obtient de la même manière le produit titre
- 10 (Rdt : 86%). Rdt : 39%. Pf : 116°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0,96 (t, *J* = 7,5, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,82-1,94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,08 (d, *J* = 3,3, 1H échangeable, OH), 3,72 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4,89-4,95 (m, 1H, CHOH), 7,16-7,20 (m, 2H Ar), 7,27-7,42 (m, 3H Ar), 7,65 (s, H<sup>7</sup> pyrazole).
- 15 **8-[(Hydroxy)(phényl)méthyl]-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3).** En remplaçant dans l'exemple Ib2 le propionaldéhyde par le benzaldéhyde, on obtient de la même manière le produit titre (Rdt : 87%). Pf: 182°C.
- 20 **8-Benzyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib4).** Ajouter à une suspension de 260 mg de NaI anhydre dans 5 mL de CH<sub>3</sub>CN anhydre et sous argon, 220µL de TMSCl. Ajouter sous agitation vigoureuse à ce premier mélange, une solution de 100 mg de 8-[(hydroxy)(phényl)méthyl]-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3) dans 5 mL de
- 25 CH<sub>3</sub>CN anhydre. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 5 minutes. Ajouter 20 mL d'H<sub>2</sub>O et extraire 3 fois avec 20 mL d'Et<sub>2</sub>O. Laver les phases étherées avec 20 mL de NaHSO<sub>3</sub> à 10% puis avec 20 mL d'H<sub>2</sub>O. Sécher les phases organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtrer. Evaporer à sec. On obtient 79 mg de produit titre (Rdt : 83%).

**3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5)**

Chauffer à 55°C pendant 3 heures et sous atmosphère inerte un mélange de 1,0 g de 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIa), 2,5 mL  
 5 d'acrylate de méthyle, 450 mg de PdCl<sub>2</sub>(dppf) et de 2,0 g d'iodure de tétrabutylammonium dans un mélange de DMF :H<sub>2</sub>O :TEA (25 :5 :5). Evaporer à sec. Reprendre le résidu dans 200 mL d'AcOEt et laver deux fois avec 100 mL d'H<sub>2</sub>O. Sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporer à sec. Purifier le résidu par chromatographie sur silice (AcOEt/Hexane, 1 :3). Recristalliser dans  
 10 Et<sub>2</sub>O/hexane. On obtient 790 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Pf : 139 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,82 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4,24 (m, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,63 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, CH), 7,20-7,46 (m, 5H, 5 ArH), 7,78 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, CH), 7,90 (s, 1H, CH), 8,31 (s, 1H, CH). <sup>13</sup>C-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 16,0, 44,1, 61,7, 107,3, 118,3, 127,8, 129,2, 130,8, 134,6,  
 15 145,8, 151,0, 151,6, 155,6, 169,0.

**3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (Ib6).**

Hydrogéner à température ambiante et à pression atmosphérique pendant 6 heures  
 20 une suspension de 1,2 g de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5) et de 500 mg de Pd/C (10%) dans 80 mL de méthanol. Filtrer sur papier filtre. Recristalliser dans Et<sub>2</sub>O/Hexane. On obtient 1,1 g du produit titre sous forme de cristaux incolores. Pf = 74 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,99 (t, *J* = 7,4  
 25 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,80 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4,11 (m, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,17-7,41 (m, 5H, 5 ArH), 7,68 (s, 1H, CH), 8,19 (s, 1H, CH). <sup>13</sup>C-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 15,8, 19,8, 36,2, 43,8, 61,9, 109,1, 127,7, 128,8, 130,6, 146,2, 149,6, 151,6, 153,2, 174,4.

**Acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl] propionique (Ib7).**  
 30

Laisser sous agitation à température ambiante pendant 24 heures, une solution équimolaire de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle Ib6 et de NaOH dans un mélange H<sub>2</sub>O/EtOH, 1:9. Filtrer le précipité et reprendre dans un minimum d'eau, puis ramener le pH à 3-4 à l'aide d'HCl 1N. Filtrer le précipité. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,73 (t, *J* = 7,1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,01 (t, *J* = 7,1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,18-7,41 (m, 5H, 5 ArH), 7,69 (s, 1H, 1 ArH), 8,20 (s, 1H, 1 ArH).

4-[[1-Oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl] amino]benzoate de méthyle (Ib8). Laisser sous agitation à température ambiante pendant une heure une solution de 380 mg de O-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium (HBTU), 400 µL de *N*-méthylmorpholine, et de 297 mg d'acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique (Ib7) dans 4 mL de DMF anhydre. Ajouter 152 mg de 4-aminobenzoate de méthyle, et laisser sous agitation pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est alors dilué avec 100 mL d'AcOEt, et laver deux fois avec 20 mL d'eau. Sécher les fractions organiques (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Evaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt/Hexane, 1 :1 puis AcOEt). Recristalliser dans EtOH/Et<sub>2</sub>O. On obtient le produit titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt = 78 %). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,83 (t, *J* = 7,0, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,12 (t, *J* = 7,0, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,18-7,21 (m, 2H, 2 ArH), 7,37-7,46 (m, 3H, 3 ArH), 7,59 (d, *J* = 8,5, 2H, 2 CH), 7,71 (s, 1H, 1 ArH), 7,99 (d, *J* = 8,5, 2H, 2 CH), 8,17 (sl, 1H, NH), 8,23 (s, 1H, 1 ArH).

25

**8-Benzoyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib9).** Ajouter sous argon 580 µL de chlorure de benzoyle à 227 mg de 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXb). Ajouter au goutte à goutte 588 µL de SnCl<sub>4</sub>. Chauffer à 60°C pendant 12 heures. Le milieu réactionnel se colore en noir. Verser dans 40 mL d'H<sub>2</sub>O et extraire 3 fois avec 40 mL d'AcOEt. Sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et filtrer. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie

30

(AcOEt1/Hexane2). On obtient 292 mg d'une huile qui cristallise lentement. Rdt : 85%. Pf : 121°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,79 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7,20-7,60 (m, 8H Ar), 7,84-7,90 (m, 2H Ar), 8,05 (s, H<sup>7</sup> pyrazole).

- 5 **2-Méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-6-carboxylate d'éthyle (Ib10)**. Remplacer dans l'exemple Ib9 le chlorure de benzoyle par le chlorure d'oxalyle puis évaporer à sec en fin de réaction. Ajouter 20 mL d'EtOH absolu et chauffer à reflux pendant 4 heures. Evaporer à sec. Ajouter 40 mL d'un mélange H<sub>2</sub>O/glacé. Extraire 3 fois avec 30 mL d'AcOEt. Sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.
- 10 Purifier partiellement par chromatographie (AcOEt1/Hex1). Recristalliser dans EtOH. Pf : 202°C. SM (FAB, M + H<sup>+</sup>) : 312. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 1,36 (t, *J* = 7,1, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4,36 (q, *J* = 7,1, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,14-7,18 (m, 2H Ar), 7,35-7,41 (m, 3H Ar), 8,06 (s, H<sup>7</sup> pyrazole).
- 15 ***N,N*-Diéthyl-2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine-6-carboxamide (III)**. Remplacer dans l'exemple Ib9 le chlorure de benzoyle par le chlorure d'oxalyle puis évaporer à sec en fin de réaction. Ajouter 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre et 5 mL de diéthylamine. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes. Evaporer à sec. Ajouter 40 mL d'un mélange
- 20 H<sub>2</sub>O/glacé. Extraire 3 fois avec 30 mL d'AcOEt. Sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Purifier par chromatographie (AcOEt1/Hex1) puis AcOEt. On obtient le produit titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt : 34%).

- 25 **2-Méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)-8-phénylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib11)**. Dissoudre 157 mg de 8-iodo-2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (XIIIb) dans 10 mL de toluène dégazé. Ajouter 50 mg de *tétrakis*triphenylphosphine palladium(0), 430 μL de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M dans H<sub>2</sub>O et 58 mg d'acide benzèneboronique en solution dans 500 μL d'EtOH. Chauffer à 90°C pendant 16 heures sous argon. Evaporer à sec. Purifier par
- 30 chromatographie (AcOEt 50/Hexane 50). On obtient 93 mg du produit titre sous forme d'une poudre crème. Rdt : 69%. Pf : 195°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,67

(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7,20-7,50 (m, 8H Ar), 7,95-8,00 (m, 2H Ar), 8,05 (s, H<sup>7</sup> pyrazole).

**2-Méthyl-4-(N-méthylamino)-8-(prop-1-ynyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

5 **(Ib12)**

Condenser 2 mL de méthylacétylène dans un tube scellé à -78°C. Ajouter 180 mg de 8-iodo-2-méthyl-4-méthylaminopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (XIIIb), 12 mg de CuI, 7 mg de PdCl<sub>2</sub>, 23 mg de PPh<sub>3</sub>, 2 mL de TEA et 4 mL de CH<sub>3</sub>CN. Ramener à température ambiante. Après 24 heures à température ambiante, évaporer à sec.

10 Purifier par chromatographie (AcOEt 50/Hex 50), puis AcOEt. Recristalliser dans EtOH/hexane. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt : 51%). <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,05 (s, 3H, C≡CCH<sub>3</sub>), 2,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,20 (d, *J* = 4,2, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7,91 (s, H<sup>7</sup> pyrazole), 9,50 (s large, 1H échangeable, NH).

15 **2-Méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)-8-(β-D-glycéro-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo [1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib13).**

Laisser sous atmosphère inerte et sous agitation pendant 15 minutes un mélange de 31 mg de bis(dibenzylidèneacétone)Pd(0) et de 33mg de triphénylarsine dans 5ml de CH<sub>3</sub>CN anhydre. Transférer ce complexe à l'aide d'une seringue dans une solution de 247 mg de 8-iodo-2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine, 80 mg de 1,4-anhydro-2-déoxy-D-érythro-pent-1-énitol et 189 µL de tri-*n*-butylamine dans 15 mL de CH<sub>3</sub>CN anhydre. Chauffer à 60°C pendant 18 heures. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt 50/Hex 50) puis AcOEt. Recristalliser dans AcOEt/Hex. On obtient 180 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt : 75%). Pf :

25 70°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,85 (m, *J*<sub>AB</sub> = 17,8, *J*<sub>AX</sub> = 10,6, *J*<sub>BX</sub> = 6,6, 2H, H<sup>2'</sup>), 3,74 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,86-4,11 (m, 3H, H<sup>4'</sup> + H<sup>5'</sup>), 5,39 (m, *J*<sub>AX</sub> = 10,6, *J*<sub>BX</sub> = 6,6, 1H, H<sup>1'</sup>), 6,06 (m, *J*<sub>AX</sub> = 10,3, *J*<sub>BX</sub> = 2,7, 1H échangeable, OH), 7,14-7,17 (m, 2H Ar), 7,31-7,45 (m, 3H Ar), 7,66 (s, 1H, H<sup>7</sup> pyrazole).

30 **2-Méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib14).** Chauffer en tube scellé une solution de 80 mg de 2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (IXb) dans 10 mL d'EtOH et 2 mL de NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 2M dans du THF à

100°C pendant 12 heures. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 40/EtOH 10/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50). Recristalliser dans EtOH/Et<sub>2</sub>O. On obtient 32 mg d'une poudre blanche finement cristalline (Rdt : 58%). Pf : 165°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 5,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,70 (d, *J*=1,9, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 6,89 (d, *J*=0,9, H<sup>8</sup> pyrazole), 6,98 (s large, 1H échangeable, NH-CH<sub>3</sub>), 7,52 (d, *J*= 0,9, H<sup>7</sup> pyrazole).

**2-Méthyl-4-[4-(*N,N*-diméthylaminophényl)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib15).**  
 Chauffer en tube scellé à 125°C un mélange de 1g de 2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIb) dans 3 mL de diméthylaniline et 8 mL de POCl<sub>3</sub> pendant 3,5 heures. Evaporer le POCl<sub>3</sub>. Ajouter 30 mL d'eau glacée et alcaliniser jusqu'à pH = 9 (contrôle au papier pH) avec de la lessive de soude. Extraire 2 fois avec 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt1/Hexane1). On obtient 354 mg de produit titre, qui est trituré dans l'hexane puis recristallisé dans Et<sub>2</sub>O/Hexane (Rdt : 21%). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,16 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6,52 (d, *J* = 2,2, 1H, H<sup>8</sup> pyrazole), 7,87 (système AB, Δδ = 1,4, *J*<sub>AB</sub> = 9,5, 4H Ar), 8,20 (d, *J* = 2,2, H<sup>7</sup> pyrazole). Dans cette même réaction, on obtient 557 mg de 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine IXb (Rdt : 35%).

### 20 **EXEMPLE 3: SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE Ia**

**8-Benzyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (Ia1).** Laisser sous agitation à température ambiante pendant 12 heures, une solution de 300 mg de 8-benzyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib4), 100 mg de NaOH dans 10 mL d'un mélange H<sub>2</sub>O/EtOH (2 :8). Evaporer à sec. Ajouter 3 mL d'H<sub>2</sub>O, neutraliser à l'aide d'HCl 1N (pH = 6-7). Filtrer et laver avec un minimum d'H<sub>2</sub>O. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt : 68%). Pf : 225°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 2,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,14-7,34 (m, 5H, Ph), 7,91 (s, H<sup>7</sup> pyrazole), 12,39 (s large, 1H échangeable, NH).

**Acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique Ia2.** Chauffer à reflux pendant 15 minutes une solution de 700 mg de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (Ib6), 300 mg de soude dans un mélange de 700  $\mu$ L d' $H_2O$  et de 6 mL d'éthanol. Refroidir le milieu réactionnel à 0 °C. Filtrer les cristaux obtenus. Dissoudre dans 7 mL d' $H_2O$  et acidifier à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Laisser sous agitation à 0 °C pendant 5 minutes. Filtrer les cristaux formés. Laver deux fois avec 1 mL d' $H_2O$ , une fois avec 1 mL d'EtOH et deux fois avec 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. Recrystalliser dans EtOH/Et<sub>2</sub>O. On obtient 480 mg du produit titre sous forme de cristaux incolores. Pf = 277 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,6 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,80 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,97 (s, 2H, 2 CH), 12,1 (sl, 1H, OH), 12,4 (sl, 1H, OH).

**3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle Ia3.** Chauffer à 50°C pendant 10 minutes une solution de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5, 200 mg) et de 60 mg de NaOH dans un mélange  $H_2O$ /EtOH, 1 :9. Evaporer à sec. Ajouter 15 mL d' $H_2O$  et ramener le pH à 7-8 à l'aide d'une solution d'HCl 0,1 N. Extraire 3 fois avec 30 mL d'AcOEt. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4, EtOH 1). Recrystalliser dans EtOH/Et<sub>2</sub>O. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt : 67%). Pf : 253°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,23 (t, *J* = 7,1, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,15 (q, *J* = 7,1, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,65 (d, *J* = 16,1, 1H, CH), 7,60 (d, *J* = 16,1, 1H, CH), 8,17 (s, 1H, CH), 8,49 (s, 1H, CH).

**4-[(Hydroxy)[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]benzoate de sodium Ia4.** En remplaçant dans l'exemple Ia2 l'acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique par le 4-[(hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl] benzoate de méthyle (Ib1) on obtient, après salification de la fonction acide carboxylique par la soude, le produit titre (Rdt : 82%). Pf > 300°C. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 5,42 (sl, 1H, NH), 5,84 (s, 1H, CH), 7,27-7,47 (m, 3H, 3 ArH), 7,71-7,79 (m, 3H, 3 CH).

- 4-[[1-(Oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de sodium **Ia5**. En remplaçant dans l'exemple **Ia2** l'acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique par le 4-[[1-oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl]amino]benzoate de méthyle (IIi) on obtient de la même manière le produit titre (Rdt = 82%). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, D<sub>2</sub>O) : 2,98 (t, *J* = 7,2, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,30 (t, *J* = 7,2, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,60 (d, *J* = 8,50, 2H, 2 ArH), 8,08 (d, *J* = 8,50, 2H, 2 ArH), 8,13 (s, 1H, 1 ArH), 8,17 (s, 1H, 1 ArH). MS : 328 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10 **8-Benzoyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one Ia6**. En remplaçant dans l'exemple **Ia2** l'acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique par la 8-benzoyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**Ib9**) on obtient de la même manière le produit titre (Rdt = 92%).

#### 15 **EXEMPLE 4: ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE: STIMULATION DE LA SYNTHÈSE DE FACTEURS NEUROTROPHIQUES**

Des composés selon l'invention ont été évalués pour leurs propriétés neurotrophiques. L'idée est donc d'observer le comportement d'une culture cellulaire de neurones en absence et présence de telles molécules. La molécule nommée **Ia5** utilisée au cours de cet exemple est une molécule de structure générale **Ic<sub>1</sub>**, où *n* = 2  
20 et *m* = 0 sous forme de sel de sodium.

##### *Préparation des Neurones.*

Des rats de souche Sprague Dawley sont élevés dans le Laboratoire jusqu'à l'âge  
25 adulte, soit trois mois après leur naissance. Ils sont nourris *ad libitum* dans des salles à une température de 22 ± 2 °C et où le cycle de lumière est de 12 heures d'éclairage (journée) et 12 heures d'obscurité.

Les animaux adultes sont mis en accouplement et les rates sont séparées le  
lendemain. Au bout de 16 jours, les rates gestantes subissent une césarienne et les  
30 fœtus sont mis dans une boîte de Petri de 100 mm de diamètre. Ils sont transférés dans la hotte à flux laminaire, en milieu stérile. Les fœtus sont isolés par unités et

sont disséqués sous une loupe binoculaire en milieu stérile. Le cortex cérébral est isolé et mis dans un tube contenant du milieu Neurobasal sans antibiotique. Le tissu est dissocié par aspirations-refoulement en cellules unitaires dans un volume de 2 ml. La suspension cellulaire est ensuite délicatement déposée sur 2 ml de sérum de veau

5 fœtal inactivé. Le tube est centrifugé à basse gravité (800 g) pendant 5 min à température ambiante. Le culot cellulaire est récupéré et les cellules sont remises en suspension dans du milieu Neurobasal complet. Les cellules sont comptées à l'hématimètre de Mallassez en présence de bleu trypan pour déterminer la viabilité cellulaire. La mise en culture a lieu par addition de 800.000 cellules à des boîtes de

10 Petri de 60 mm de diamètre contenant le milieu Neurobasal complet préalablement préchauffé et équilibré dans un incubateur à CO<sub>2</sub>. Ces boîtes ont été préalablement recouvertes d'une couche de polylysine la veille de la manipulation. La température de l'incubateur est réglée à 37°C, le taux de CO<sub>2</sub> à 5 % et l'humidité est saturante. Les boîtes de Pétri contenant les cellules sont ensuite mises dans l'incubateur.

15 Environ deux heures après la mise en culture, les cellules qui étaient réfringentes aussitôt après l'ensemencement deviennent noires, signe d'une adhésion au fond de la boîte de Petri. Vingt quatre après la mise en culture, les neurites commencent à pousser. La croissance se poursuit pendant une dizaine de jours, puis, des signes de sénescence commencent à apparaître. Ces cultures constituent des cultures de

20 neurones primaires.

#### *Traitements des Neurones.*

Les cultures de neurones telles que préparées ci-dessus servent de témoins. 5 boîtes seront utilisées afin d'avoir une approche statistique.

25 Dans les autres boîtes, la molécule à tester est ajoutée à différentes concentration : 0,1 µmol/l, 1 µmol/l et 10 µmol/l. Dans chaque cas, la manipulation est répétée 5 fois.

Les neurones sont examinés au microscope inversé à contraste de phase (Zeiss Axiovert 135) tous les jours après ensemencement.

30 Les neurones sont photographiés à divers grossissements à l'aide d'un appareil photographique et comparés entre séries.

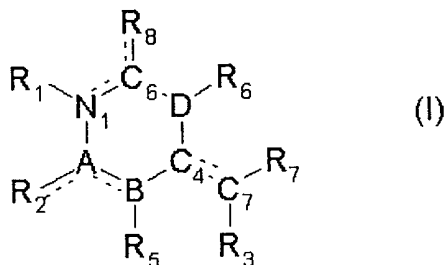
*Résultats*

La présence de molécule sur les neurones se traduit par un développement des neurites plus important que dans les cellules servant de contrôle. On observe un épaississement et un allongement des neurites en B par rapport au témoin A (figure 5 1).

On note également que le fait de rajouter du surnageant de culture d'astrocytes contribue à augmenter la densité des neurites en présence de la molécule, comparativement au témoin.

**REVENDICATIONS**

1. Composés répondant à la formule générale (I)



- 5 dans laquelle:

A représente C ou N,

B et D identiques ou différents sont choisis parmi N ou C, sous réserve que A et B ne représentent pas simultanément un atome d'azote,

R<sub>1</sub> représente

- 10 - soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, ou (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle,
- soit un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>), aromatique ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes,
- 15 - soit un groupe NR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)aryle, et les hétérocycles en (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), aromatiques ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes;

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> identiques ou différents représentent chacun

- 20 - soit un atome d'hydrogène,
- soit un atome d'halogène,
- soit un groupe nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylCOOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylCOONa, trifluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, acyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylCOOH, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylCOONa, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>) hétéroaryle comportant de 1 à 3 hétéroatomes, CH(OH)(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, CO(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)-aryle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle,
- 25

$(\text{CH}_2)_n\text{CONH-CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_6-\text{C}_{18})\text{aryle}$  avec  $n = 1$  à  $4$ ,  $m = 0$  à  $3$  et  $p = 0$  à  $2$ ,

- soit un groupe  $\text{OR}_x$ ,  $\text{SR}_x$  ou  $\text{NR}_x\text{R}_y$  dans lequel (i)  $\text{R}_x$  et  $\text{R}_y$ , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les groupes  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyle}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})\text{aryle}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})\text{aryle}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyle}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkyle}(\text{C}_6-\text{C}_{18})\text{aryle}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyle}(\text{C}_6-\text{C}_{12})\text{aryle}$ ,  $(\text{C}_5-\text{C}_{12})\text{hétéroaryle}$  comportant 1 à 3 hétéroatomes,  $\text{NR}'\text{R}''$  et  $\text{NHCOR}'\text{R}''$ ,  $\text{R}'$  et  $\text{R}''$ , indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{ alkyle}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{ cycloalkyle}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{12})\text{aryle}$ , et les hétérocycles en  $(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ , aromatiques ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii)  $\text{R}_x$  et  $\text{R}_y$  forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompues par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote,

15  $\text{R}_5$  représente

- soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyle}$   $(\text{C}_6-\text{C}_{12})\text{aryle}$ ,  $(\text{C}_5-\text{C}_{12})\text{hétéroaryle}$  comportant 1 à 3 hétéroatomes,

$\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  forment ensemble avec les atomes qui les portent un cycle à 5 ou 6 chaînons qui peut contenir un autre hétéroatome choisi dans le groupe constitué par N, O et S, et dans laquelle

- si la liaison entre  $\text{N}_1$  et  $\text{C}_6$  est une liaison simple, alors la liaison entre  $\text{C}_6$  et  $\text{R}_8$  est une double liaison et  $\text{R}_8 = \text{X}$ , où X représente soit un atome d'oxygène ou de soufre, soit un groupe  $\text{NR}_x$  dans lequel  $\text{R}_x$  est tel que défini ci-dessus,
- 25 si la liaison entre  $\text{N}_1$  et  $\text{C}_6$  est une double liaison, alors la liaison entre  $\text{C}_6$  et  $\text{R}_8$  est une liaison simple et  $\text{R}_8 = \text{Y}$  où Y représente soit un atome d'halogène, soit un groupe  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ ,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alcényle}$ ,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alcynyle}$ , phényle,  $\text{OR}_x$ ,  $\text{SR}_x$  ou  $\text{NR}_x\text{R}_y$  dans lequel  $\text{R}_x$  et  $\text{R}_y$  sont tels que définis ci-dessus et  $\text{R}_1$  n'est pas présent,
- si la liaison entre A et B est une liaison simple, alors la liaison entre A et  $\text{R}_2$  est une
- 30 double liaison et  $\text{R}_2 = \text{X}$  où X est tel que défini ci-dessus, et

si la liaison entre A et B est une double liaison, alors la liaison entre A et R<sub>2</sub> est une liaison simple, R<sub>2</sub> est tel que défini précédemment, et R<sub>5</sub> n'est pas présent,

si la liaison entre C<sub>4</sub> et D est une liaison simple, alors la liaison entre C<sub>4</sub> et C<sub>7</sub> est une double liaison,

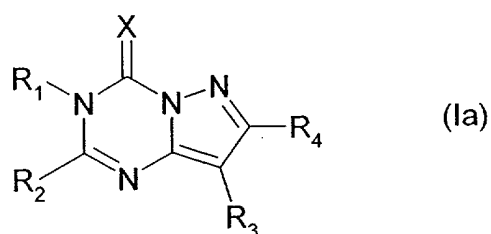
- 5 si la liaison entre C<sub>4</sub> et D est une double liaison, alors la liaison entre C<sub>4</sub> et C<sub>7</sub> est une liaison simple, et D est un atome de carbone, ou bien D est un atome d'azote et R<sub>6</sub> n'est pas présent,

X, Y, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ayant la même signification que précédemment,

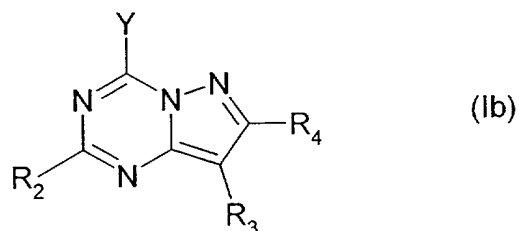
- 10 leurs formes tautomères, leurs prodrogues, leurs bioprécurseurs et leurs sels d'addition basique ou acides pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1, répondant à la formule (I) caractérisés en ce que A est un atome de carbone, et B et D des atomes d'azote, l'hétérocycle à 6 maillons ainsi formé étant une triazine ou A représente un atome d'azote et B et C  
15 des atomes de carbone, l'hétérocycle à 6 maillons ainsi formé étant une pyridazine.

3. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, répondant à la formule (Ia)



- 20 ou à la formule (Ib)



caractérisés en ce que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X et Y sont tels que définis dans la revendication 1  
et

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, un groupe NR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi  
 5 l'atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)aryle, et un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, lesdites formules (Ia) et (Ib) pouvant être entre elles des formes tautomères selon la définition de R<sub>1</sub>, de X et de Y.

10 4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que:

R<sub>1</sub> représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle,

R<sub>2</sub> représente soit un atome d'hydrogène ou de soufre, soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, soit un groupe trifluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, soit un groupe amino, soit un groupe SR<sub>x</sub> où R<sub>x</sub>

15 est tel que défini précédemment,

R<sub>3</sub> représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, trifluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, acyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>aryle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>aryle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH-CH(COOH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>aryle avec n = 1 à 4, m = 0 à 3 et p = 0 à 2, NR'R''

20 et NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)aryle, et les hétérocycles en (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), aromatiques ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes,

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre, et

25 Y représente soit un atome d'halogène, soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, phényle, OR<sub>x</sub>, SR<sub>x</sub> ou NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> dans lequel R<sub>x</sub> et R<sub>y</sub> sont tels que définis ci-dessus.

5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce  
 30 que:

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

$R_2$  représente un atome d'hydrogène ou de soufre, un groupe méthyle, propyle, trifluorométhyle, amino ou thiométhyle,

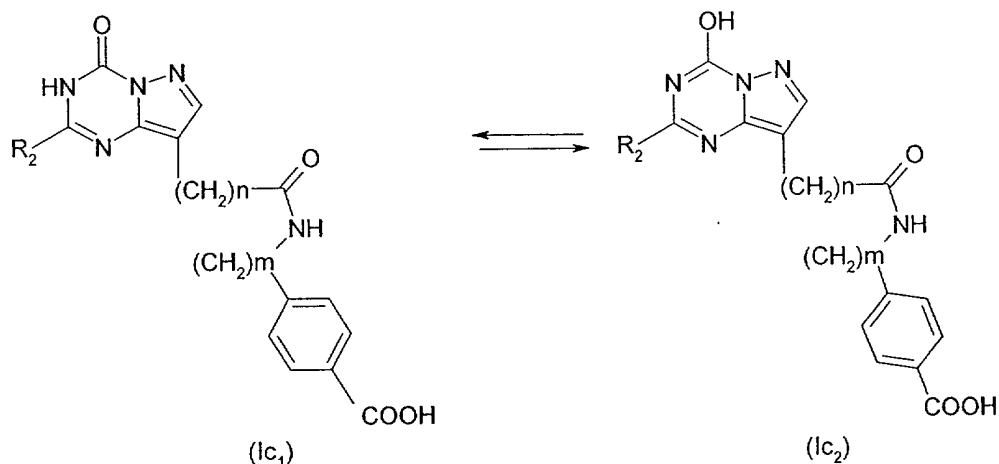
$R_3$  représente un atome d'iode, un groupe amino, nitro, acylamino, benzyle,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COONa}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,

- 5 benzoate d'éthyle, benzoate de sodium  $\text{CH}_2=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ , propyn-1-yle,  $(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{COONa}$ ,  $(\text{CH}_2)\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2\text{-indole}$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-\text{CH}(\text{COOH})(\text{CH}_2)\text{indole}$ ,  $(\text{CH}_2)\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$  ou  $(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ,

X représente un atome d'oxygène et

- 10 Y représente un atome de brome ou de chlore ou un groupe OH, SH, *N*-méthyl-*N*-phénylamino ( $\text{NPhCH}_3$ ), *N*-méthyl-*N*-(4-acylaminophényl)amino ou triazole.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce qu'ils répondent aux formules aux formules (Ic<sub>1</sub>) et (Ic<sub>2</sub>)



15

dans lesquelles  $n = 1$  à  $4$ , et  $m = 0$  à  $2$ , de préférence  $R_2$  représente un atome d'hydrogène,  $n = 2$  et  $m = 0$ , ainsi que leur prodrogues, leurs bioprécurseurs et leurs sels d'addition basique ou acide pharmaceutiquement acceptables.

20

7. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce qu'ils sont choisis dans le groupe constitué par les composés suivants:

4-[(Hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]benzoate de méthyle (Ib1)

- 8-(1-Hydroxypropyl)-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib2)
- 8-[(Hydroxy)(phényl)méthyl]-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3)
- 5 8-Benzyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib4)
- 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5)
- 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (Ib6)
- 10 Acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique (Ib7)
- 4-[[1-Oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl]amino]benzoate de méthyle (Ib8)
- 8-Benzoyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib9)
- 15 2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-6-carboxylate d'éthyle (Ib10)
- 2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-phénylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib11)
- 20 2-Méthyl-4-(*N*-méthylamino)-8-(prop-1-ynyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib12)
- 2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-(β-*D*-glycéro-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib13)
- 2-Méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib14)
- 2-Méthyl-4-[4-(*N,N*-diméthylaminophényl)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib15)
- 25 8-Benzyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (Ia1).
- Acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique (Ia2)
- 3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle Ia3 (Ia3)
- 4-[(Hydroxy)[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]benzoate de sodium (Ia4)
- 30 4-[[1-(Oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de sodium (Ia5)

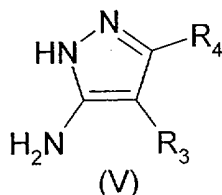
- 8-Benzoyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (Ia6)  
 4-[2-(4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)éthylsulfonilamino]benzoate de sodium.
- 4-[1-Oxo-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]benzoate de sodium.
- 4-[1-Oxo-3-(2-*n*-propyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]benzoate de sodium.
- 4-[1-Oxo-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]benzoate de sodium.
- 10 *N*-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.  
*N*-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.  
*N*-[1-(Carboxyl)-2-(indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
- 15 *N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.  
*N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.  
*N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
- 20 *N*-[1-(Carboxyl)-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.

8. Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 en tant que médicament destiné à traiter ou prévenir des pathologies impliquant une dégénérescence neuronale.

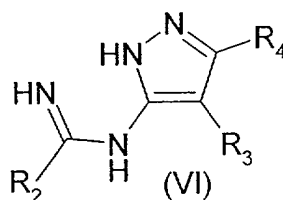
9. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé selon l'une quelconques des revendications 1 à 8, associée à un véhicule ou à un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

10. Procédé de préparation d'un composé de formules (Ia) ou (Ib) selon la revendication 3, dans lesquels  $R_1=H$ , caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

a) réaction d'un composé de formule générale (V)

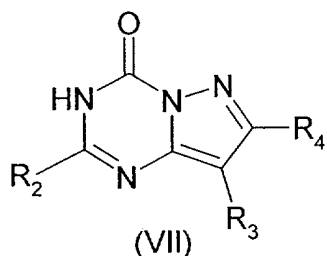


dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la revendication 3, avec un composé un groupe de formule  $R_2C(GP)=NH$  dans laquelle  $R_2$  est tel que défini dans la revendication 3 et GP représente un groupe partant, pour obtenir un composé de formule (VI)

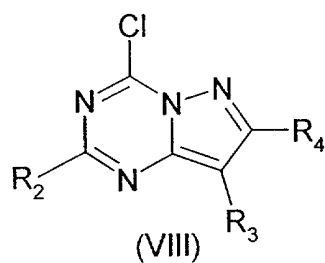


b) réaction du composé de formule (VI) avec un diélectrophile pour obtenir un composé de formule (Ia) ou (Ib).

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que lors de l'étape a), on fait réagir le composé de formule (V) avec un imidate de formule  $R_2(OMe)=NH.HCl$  et lors de l'étape b), on fait réagir le composé obtenu en a) avec un carbonate d'éthyle pour obtenir un composé de formule (VII)

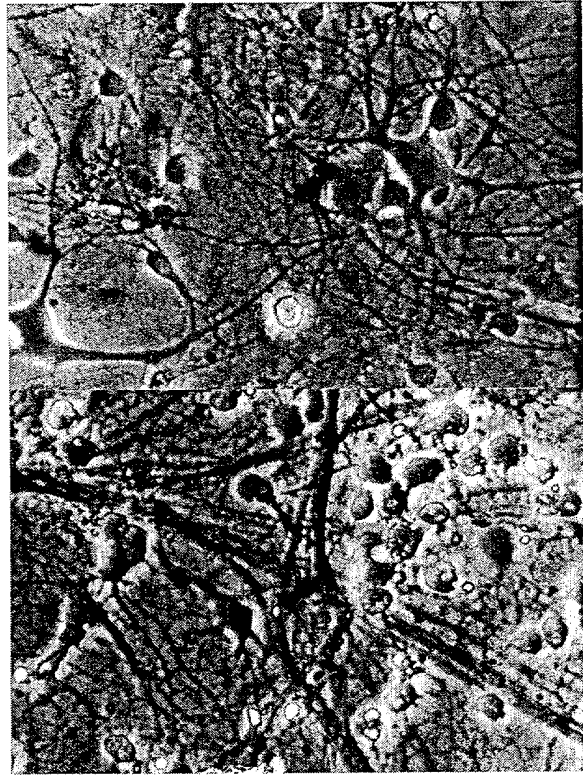


20 que l'on peut éventuellement faire réagir avec de l'oxychlorure de phosphore et une amine tertiaire pour obtenir un composé de formule (VIII)



que l'on peut, si on le souhaite, faire réagir avec une amine de formule  $\text{HNR}_x\text{R}_y$  pour obtenir un composé de formule (Ib) dans lequel  $\text{Y}=\text{NR}_x\text{R}_y$ .

- 5 12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que lorsque Y représente un groupe *N*-méthyl-*N*-phénylamino, alors on traite le composé (Ib) par un hydroxyde pour obtenir un composé de formule (Ib) dans lequel  $\text{Y}=\text{OH}$  ou par une amine de formule  $\text{HNR}_x\text{R}_y$  pour obtenir un composé (Ib) dans lequel  $\text{Y}=\text{NR}_x\text{R}_y$ .



A

B

Grossissement : A et B x 250.

Figure 1

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes			
X	WO 02 50079 A (S.C.R.A.S.) 27 juin 2002 (2002-06-27) * revendications 1,4,6; exemples 5,11-13,15,27 *	1,3,8	C07D487/04 A61K31/53 A61P25/00	
X	WO 99 67247 A (DU PONT PHARM CO) 29 décembre 1999 (1999-12-29) * revendications 1,7; exemples 1-15,91-105 *	1,3,8		
X	WO 99 38868 A (DU PONT PHARM CO) 5 août 1999 (1999-08-05) * revend.1,7;ex. 1,2,395,396,431, 1201, 1207-09, 1211, 1217-20, 1222, 1224, 1228-1230,1232, 1238, 1241, 1258-1260, 1262,1268, 1272, 1273, 1275, 1279-1281, 1283,1289, 1292,1293,1295,1299-1301,.. *	1,3,8		
X	WO 98 03510 A (DU PONT MERCK PHARMA) 29 janvier 1998 (1998-01-29) * revend. 1; ex. 1,2,7,8,11,13,15-18,23, 26,29,30,41,44,50,51,54,56,58-61,69,72,73, 84,87,95,96,105,106,108,109,111-114,122, 125,126,137,140,316,317,327,328,334,335, 341,347,348,351,352,353,358..*	1,3,8		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
X	US 4 183 930 A (COHEN CLAUDE) 15 janvier 1980 (1980-01-15) * colonne 8, ligne 50 - ligne 59; exemples 1-7,9-13 *	1,3,8		C07D A61K A61P
X	WO 00 59907 A (DU PONT PHARM CO) 12 octobre 2000 (2000-10-12) * revendications 1,12; exemples 11,12 *	1,3,8		
X	EP 0 515 107 A (ICI PLC) 25 novembre 1992 (1992-11-25) * revendication 1; exemples 1-13,15-17 *	1,3		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur		
17 avril 2003		Alfaro Faus, I		
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES				
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul  Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un  autre document de la même catégorie  A : arrière-plan technologique  O : divulgation non-écrite  P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention  E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure  à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date  de dépôt ou qu'à une date postérieure.  D : cité dans la demande  L : cité pour d'autres raisons</p> <p>.....  &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>				

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0209519 FA 622490**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.  
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 17-04-2003  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0250079	A	27-06-2002	FR	2818278 A1	21-06-2002
			AU	2509602 A	01-07-2002
			WO	0250079 A1	27-06-2002
WO 9967247	A	29-12-1999	AU	4698199 A	10-01-2000
			CA	2333633 A1	29-12-1999
			EP	1090005 A1	11-04-2001
			WO	9967247 A1	29-12-1999
			US	6509338 B1	21-01-2003
WO 9938868	A	05-08-1999	US	6191131 B1	20-02-2001
			US	6313124 B1	06-11-2001
			US	6060478 A	09-05-2000
			AU	748818 B2	13-06-2002
			AU	2478799 A	16-08-1999
			BR	9908206 A	05-12-2000
			CA	2314613 A1	05-08-1999
			CN	1289335 T	28-03-2001
			EP	1049699 A1	08-11-2000
			JP	2002501922 T	22-01-2002
			PL	342183 A1	21-05-2001
			WO	9938868 A1	05-08-1999
			US	6358950 B1	19-03-2002
			US	2003008885 A1	09-01-2003
WO 9803510	A	29-01-1998	AU	747708 B2	23-05-2002
			AU	3894297 A	10-02-1998
			BR	9710544 A	17-08-1999
			CA	2259583 A1	29-01-1998
			CN	1327793 A	26-12-2001
			CN	1388126 A	01-01-2003
			CN	1225637 A ,B	11-08-1999
			CZ	9900184 A3	17-11-1999
			EE	9900019 A	16-08-1999
			EP	0915880 A1	19-05-1999
			HR	970413 A1	31-10-1998
			HU	0102187 A2	28-11-2001
			JP	2002513382 T	08-05-2002
			LT	99008 A ,B	27-03-2000
			LV	12292 A	20-06-1999
			LV	12292 B	20-11-1999
			NO	990264 A	10-03-1999
			NZ	333777 A	28-07-2000
			PL	331523 A1	19-07-1999
			SI	9720045 A	31-10-1999
US	6136809 A	24-10-2000			

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

20 12000

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0209519 FA 622490**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.  
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 17-04-2003  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9803510	A		US 6060478 A	09-05-2000
			WO 9803510 A1	29-01-1998
			US 6358950 B1	19-03-2002
			US 6124289 A	26-09-2000
			US 2003008885 A1	09-01-2003
			ZA 9706603 A	25-01-1999
US 4183930	A	15-01-1980	AT 363487 B	10-08-1981
			AT 1679 A	15-01-1981
			AU 519852 B2	24-12-1981
			AU 4319479 A	19-07-1979
			BE 873338 A1	09-07-1979
			CA 1101422 A1	19-05-1981
			CH 635587 A5	15-04-1983
			DE 2900288 A1	12-07-1979
			ES 476645 A1	16-07-1979
			FR 2414047 A1	03-08-1979
			GB 2016002 A , B	19-09-1979
			IL 56260 A	31-12-1982
			IT 1118264 B	24-02-1986
			JP 54106497 A	21-08-1979
			NL 7900157 A	11-07-1979
			SE 442638 B	20-01-1986
			SE 7900071 A	10-07-1979
ZA 7807215 A	30-01-1980			
WO 0059907	A	12-10-2000	AU 4331500 A	23-10-2000
			WO 0059907 A2	12-10-2000
			US 2002147338 A1	10-10-2002
EP 0515107	A	25-11-1992	AU 654010 B2	20-10-1994
			AU 1709392 A	26-11-1992
			CA 2069455 A1	24-11-1992
			CS 9201533 A3	16-12-1992
			EP 0515107 A2	25-11-1992
			FI 922340 A	24-11-1992
			HU 62898 A2	28-06-1993
			IE 921655 A1	02-12-1992
			JP 5155887 A	22-06-1993
			MX 9202442 A1	01-11-1992
			NO 922028 A	24-11-1992
			NZ 242865 A	26-05-1995
			US 5290776 A	01-03-1994
			ZA 9203767 A	28-04-1993

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**RECHERCHE INCOMPLÈTE**  
**FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**

Numéro de la demande

FA 622490  
FR 0209519

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche ou ont fait l'objet d'une recherche incomplète, à savoir:

Revendications ayant fait  
l'objet de recherches complètes:  
3,6,7,11,12

Revendications ayant fait  
l'objet de recherches incomplètes:  
1,2,4,5,8,9

Raison:

Les revendications 1, 2, 4, 5, 8 et 9 présentes ont trait à une très grande variété de composés. Un fondement au sens de l'Article L.612-6 CPI et/ou un exposé au sens de l'Article L.612-5 CPI ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés revendiqué(e)s. Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est à dire les parties ayant trait aux composés de formules 1a et 1b selon la revendication 3.