

SHORT COMMUNICATION

**DEVELOPMENT OF NEW ACCESS ROUTES TO
PYRAZOLO[1,5-*a*]PYRIMIDINE USING
4-HYDROXY-6-METHYLPYRAN-2-ONE[♦]**

**DEVELOPPMENT DE NOUVELLES VOIES D'ACCES
AUX PYRAZOLO[1,5-*a*]PYRIMIDINES A PARTIR DE LA
4-HYDROXY-6-METHYLPYRAN-2-ONE**

**Ibtissam Bassoude^{1,2}, Sabine Berteina-Raboin^{1*},
El Mokhtar Essassi², Gérald Guillaumet¹**

¹*Institut de Chimie Organique et Analytique, Université d'Orléans,
UMR CNRS 6005, 45067 Orléans Cedex2, France*

²*Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Faculté des Sciences,
Avenue Ibn-Batouta INANOTECH, Rabat, Maroc*

*Corresponding author: sabine.berteina-raboin@univ-orleans.fr

Received: June 30, 2010

Accepted: December 21, 2010

Abstract: In this work, we propose a new and fast strategy giving the pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines substituted at positions 5 and 7 *via* condensation of 3-amino-5-arylpyrazoles with 2-hydroxy-6-methylpyran-2-one in both conventional heating and microwave irradiation.

Keywords: *pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, 3-amino-5-arylpyrazoles, pyrones, microwave irradiation.*

♦ Paper presented at the 6th edition of *Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée, COFrRoCA 2010*, 7-10 July 2010, Orléans, France

INTRODUCTION

La chimie des pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines constitue un des thèmes de recherche très étudié en synthèse hétérocyclique en raison des nombreuses applications de ce genre de composés dans le domaine thérapeutique. Ils sont décrits comme analogues de purine [1], antagonistes de CRF₁ (Corticotropin-Releasing Factor-1-receptor) [2 – 4], ainsi qu'inhibiteurs de la COX-2 [5] et de la KDR-Kinase [6]. Dans la continuité des recherches initiées au sein de notre laboratoire sur l'utilisation de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **2** comme précurseur de nouveaux dérivés à structure pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinique, nous présentons dans cette communication une voie de synthèse permettant d'accéder, d'une façon rapide et efficace, aux pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines fonctionnalisées en position 5 et 7 et ce, *via* l'ouverture du cycle pyranique par des réactifs binucléophiles tels que les 3-amino-5-arylpyrazoles **1** aussi bien en chauffage classique que par irradiation micro-onde (Schéma 1).

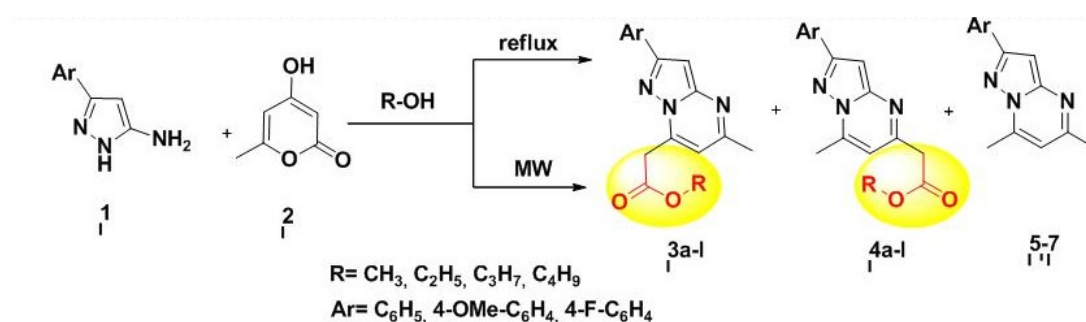


Schéma 1

RESULTATS ET DISCUSSIONS

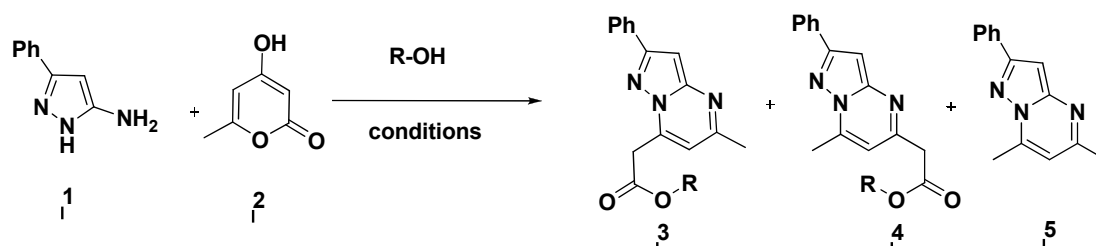
La condensation du 3-amino-5-phenylpyrazole **1** avec la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **2** en chauffage classique au reflux de différents alcools aliphatiques a conduit à la formation des composés **3 a-d**, **4 a-d** et **5** avec des rendements modestes, les résultats sont résumés dans le Tableau 1. A noter que, dans tous les cas, les composés **3 a-d** constituent les produits majoritaires.

Afin d'améliorer les rendements et le temps de la réaction, nous avons fait appel à la technique d'irradiation micro-onde pour le chauffage des milieux réactionnels. Les conditions optimisées sont appliquées par la suite sur d'autres 3-aminopyrazoles, les résultats sont regroupés dans le Tableau 2.

CONCLUSION

Nous avons confirmé l'intérêt de la 2-hydroxy-6-méthylpyran-2-one dans la synthèse de nouveaux dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques substitués en position 5 et 7. Ces composés peuvent aussi être utilisés comme précurseurs pour d'autres systèmes hétérocycliques.

Tableau 1. Condensation du 3-amino-5-phénylpyrazole avec la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one à reflux de divers alcools aliphatiques

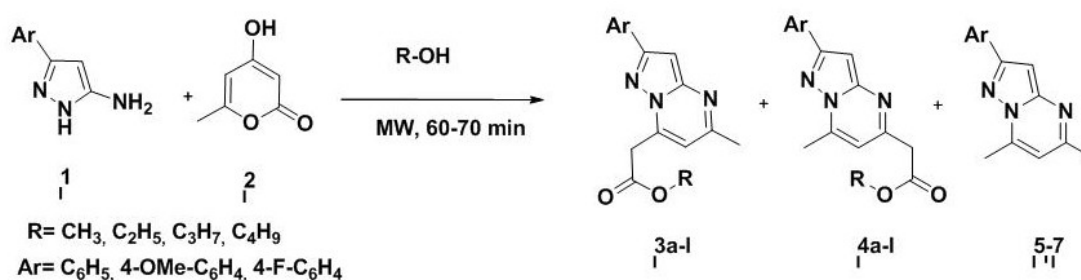


Essais	R	Rendement [%]			Rendement global [%]
		3	4	5	
1	CH ₃	34	19	3	56
2	C ₂ H ₅	32	17 ^a	6 ^a	55
3	C ₃ H ₇	41	16 ^a	6 ^a	63
4	C ₄ H ₉	21	17	7	45

Conditions: **1** (1 équiv), **2** (2 équiv), reflux, 48 h.

^a Ratio RMN

Tableau 2. Condensation de 3-amino-5-arylpurazoles avec la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one dans différents alcools aliphatiques sous irradiation micro-onde



Essais	Ar	R	T [°C]	t [min]	Rendement [%]			Rendement global [%]
					3	4	5	
1	C ₆ H ₅	CH ₃	120	60	68	28	2	98
2	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	120	60	67	15	2	84
3	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	130	60	66	23	2	91
4	C ₆ H ₅	C ₄ H ₉	138	60	69	27	3	99
5	4-OMe-C ₆ H ₄	CH ₃	120	60	48	20	1	69
6	4-OMe-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	120	60	48	15	1	64
7	4-OMe-C ₆ H ₄	C ₃ H ₇	130	60	40	17	2	59
8	4-OMe-C ₆ H ₄	C ₄ H ₉	138	70	56	20	0	76
9	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	120	70	25	14	2	41
10	4-F-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	120	65	28	11	2	41
11	4-F-C ₆ H ₄	C ₃ H ₇	130	60	37	13	2	52
12	4-F-C ₆ H ₄	C ₄ H ₉	138	60	46	15	1	62

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bendich, A., Russell, P.J. Jr., Fox, J.J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 6073;
2. Chen, C., Wilcoxon, K.M., Huang, C.Q., Xie, Y.-F., McCarthy, J.R., Webb, T.R., Zhu, Y.-F., Saunders, J., Liu, X.-J., Chen, T.-K., Bozigian, H., Grigoriadis, D.E.: *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 4787-4798;
3. Huang, C.Q., Wilcoxon, K.M., Grigoriadis, D.E., McCarthy, J.R., Chen, C.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 3943-3947;
4. Chen, C., Wilcoxon, K.M., Huang, C.Q., McCarthy, J.R., Chen, T., Grigoriadis, D.E.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 3669-3673;
5. Al-mansa, C., Arriba, A.F., Cavalcanti, F.L., Gomez, L.A., Miralles, A., Forn J.: *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 350-361;
6. Novinson, T., Hanson, R., Dimmitt, M.K., Simmon, L.N., Robins, R.K., O'Brien, D.E.: *J. Med. Chem.*, **1974**, 17, 645-648.