

Étude des pyrazolo[1,5-*d*]triazinones, des pyrazolo[1,5-*d*]triazinediones
et des pyrazolo[1,5-*d*]triazinethiones

Jean Charles Lancelot, Daniel Maume et Max Robba*

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,
Université de Caen, 1, rue Vaubénard,
14032 Caen Cedex, France
Reçu le 13 Novembre 1981

La synthèse de la dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolo[1,5-*d*]triazine-1,2,4 **1** est effectuée par transposition en milieu alcalin du (pyrazolyl-5)-2 oxadiazole **3** alors que la dihydro-3,4 oxo-4 pyrazolo[1,5-*d*]triazine-1,2,4 **5** est accessible par cyclisation en milieu alcalin de la *N*-carbéthoxyhydrazone du formyl-5 pyrazole **6**. Les réactions de substitution de la pyrazolotriazinone **1** sont réalisables soit au niveau de l'azote lactamique avec des agents électrophiles soit au niveau du cycle pyrazolique en **8**. La pyrazolotriazinone **1** permet d'accéder à la pyrazolo[1,5-*d*]triazine-1,2,4 **20** par l'intermédiaire de la pyrazolotriazinethione **10** qui est désulfurée par le Nickel de Raney. La méthylation des pyrazolotriazinethiones **10** et **11** conduit à des *N*- ou à des *S*-substitutions selon les conditions. Les pyrazolotriazinediones **21** et **22** sont obtenues par cyclisation de *N*-carbéthoxyhydrazides pyrazoliques. Les spectres de rmn confirment la structure des dérivés obtenus.

J. Heterocyclic Chem., **19**, 817 (1982).

En ce qui concerne la synthèse de la pyrazolotriazinone-1 **1**, nous avons mis en oeuvre une méthode générale utilisée antérieurement pour la pyrrolotriazinone (**1**) ou pour la triazinoindolone (**2**) et que nous avons préférée à d'autres procédés (**3,4**) compte tenu des meilleurs rendements.

Il s'agit d'une réaction de transposition réalisée en milieu alcalin sur le pyrazolylloxadiazole **3** et dont nous avons proposé un mécanisme (**5,6**). L'hypothèse de la formation de dérivés isomères de **1** tels que par exemple la pyrazolo[4,5-*d*]pyridazinone-4 résultant d'une cyclisation sur le carbone **4** du pyrazole ne peut être écartée à priori. Elle a été exclue après étude du spectre de rmn. Celui-ci présente en effet un couplage à longue distance caractéristique **5J** entre les protons H4 et H8 (*J* = 0, 8 Hz) ce que confirme la structure proposée **1**.

En vue de faciliter l'étude des paramètres rmn ¹H de la pyrazolotriazinone **1** ainsi que de déterminer la structure des composés résultant de sa substitution électrophile, nous avons étendu la méthode de synthèse à la bromo-8 pyrazolotriazinone-1 **2** qui est accessible également par réarrangement du (bromo-4 pyrazolyl-5) oxadiazole **4** (**7**) par chauffage dans une solution de potasse dans l'éthanol. Pour ce qui est de la synthèse de la pyrazolotriazinone-4 **5** isomère de **1**, nous avons mis en oeuvre une réaction de cyclisation monomoléculaire par chauffage de la *N*-carbéthoxyhydrazone pyrazolique **6** (**7**) dans une solution de *n*-propylate de sodium dans le propanol-1.

L'examen des spectres IR des pyrazolotriazinones **1**, **2**, et **5** dans le nujol révèle des bandes carbonyles intenses vers 1710-1660 cm⁻¹ ainsi que des bandes NH vers 3120-3180 cm⁻¹. On n'observe pas de bande OH vers 3500 cm⁻¹. Les formes tautomères lactamiques sont donc prépondérantes à l'état solide par rapport aux formes lactames. Les spectres IR des pyrazolotriazinones *N*-substi-

tuées, telles que **8** et **9**, présentent également des bandes CO intenses vers 1670-1680 cm⁻¹.

Les points de fusion élevés et la faible solubilité des lactames **1**, **2** et **5**, ajoutés à la fréquence basse des bandes NH laissent supposer l'existence de liaisons hydrogènes intermoléculaires. Les spectres de rmn ¹H de **1**, **2** et **5**, comparés à celui de l'hétérocycle fondamental, la pyrazolo[1,5-*d*]triazine-1,2,4 **20** montrent un blindage important du proton triazinique restant ($\Delta\delta$ = -1 à -1,2 ppm). Comme il a été avancé pour des structures lactamiques identiques (**6,8,9**), le blindage du proton H4 dans le cas de **1** et de **2** et du proton H1 dans le cas de **5** est provoqué par une augmentation de densité électronique sur l'atome de carbone porteur.

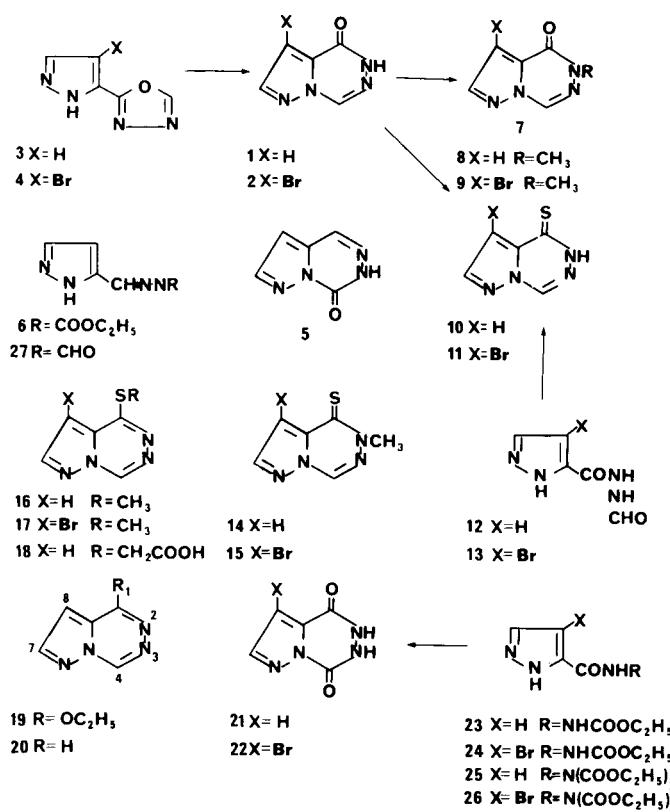
Les pyrazolotriazinones **1** et **5** se prêtent à des réactions de substitution électrophile au niveau des deux cycles. Ainsi, l'action du brome sur le lactame **1** provoque une substitution en **8** et conduit au dérivé monobromé **2** quelles que soient les quantités de réactifs employées. Le spectre de rmn de la bromopyrazolotriazinone (**2**) montre une simplification du signal du proton H4 (qui est un quadruplet dans **1**), ceci à cause de la disparition du couplage **5J** entre les protons H4 et H8. De même, la bromation de la méthyl-2 pyrazolotriazinone **8** s'effectue en position 8 pour aboutir au dérivé **9**.

Les réactions de substitution des groupements lactamiques de **1** et de **2** ne conduisent qu'à des dérivés *N*-substitués **7** à l'exclusion de tout dérivé *S*-substitué théoriquement possible compte tenu de l'équilibre tautomère lactame-lactime. Le milieu réactionnel mis en oeuvre est la soude en solution aqueuse ou l'éthylate de sodium dans l'éthanol comme réactif, l'addition du réactif électrophile (sulfate diméthylique, chlorure de benzyle, acide monochloracétique ou chlorure d'aminoalkyle) étant effectuée après formation du lactame sodé. La pyrazolotriazinone-4

(5) n'a donné par contre aucune réaction de substitution positive avec ces réactifs.

Les essais de chlorodéshydroxylation des lactames **1** et **5** au moyen de l'oxychlorure de phosphore n'ayant pas abouti, la synthèse de la pyrazolotriazine **20** a été envisagée à partir des thiolactames correspondants.

Tableau 1



Les pyrazolotriazinethiones-1 **10** et **11** sont accessibles par deux méthodes. La première consiste dans la thionation des pyrazolotriazinones **1** et **2** par action du décasulfure de phosphore en solution dans la pyridine. La seconde méthode, plus directe, consiste dans la cyclodéshydratation des *N*-formylhydrazides pyrazoliques **12** et **13** avec le décasulfure de phosphore également comme réactif. Par contre, les essais de thionation du lactame **5** n'ont pas abouti. A l'état solide, les formes thiolactamiques **10** et **11** prédominent. Les spectres ir ne présentent pas de bande thiol vers 2550-2600 cm⁻¹ alors qu'on relève des bandes NH vers 3100-3250 cm⁻¹ ainsi que des bandes C=S vers 1210-1250 cm⁻¹. Cependant, le résultat des réactions de substitution avec le diazométhane révèle un déplacement vers les formes thiolactimes en solution avec l'apparition de dérivés *S*-méthylés. Les réactions évoluent différemment en fonction de la température. L'action du diazométhane en solution dans l'éther éthylique à 0° sur

les pyrazolotriazinethiones **10** et **11** conduit aux méthyl-2 pyrazolotriazinethiones **14** et **15** dont la structure est établie par rmn et par voie chimique. Le déplacement chimique des groupements méthyliques ($\delta = 4,2$ ppm) est en faveur des structures thiolactamiques. Par ailleurs, la synthèse univoque des dérivés **14** et **15** est possible par thionation des lactames *N*-méthylés **8** et **9** avec le décasulfure de phosphore dans la pyridine. Le thiolactame **14** est également accessible par déshalogénéation catalytique du bromothiolactame **15**.

Lorsque la méthylation avec le diazométhane est effectuée à la température ordinaire, les méthylthio-1 pyrazolotriazines **16** et **17** sont isolées. Leur structure est établie par l'étude comparée des spectres de rmn avec ceux des isomères **14** et **15** (protons H4 à 9,7-9,8 ppm et groupements SCH₃ à 2,8 ppm). L'action de l'acide monochloroacétique en milieu alcalin sur la thione **10** réalise aussi une *S*-substitution en conduisant au dérivé **18** dont la structure est établie par rmn. Il est à noter que cette réaction livre également un composé secondaire identifié par rmn comme étant l'éthoxy-1 pyrazolotriazine **19** formée probablement par substitution nucléophile de l'éthylate de sodium sur l'acide **18**.

La pyrazolotriazinedione-1,4 **21** et la bromo-8 pyrazolotriazinedione-1,4 **22** sont accessibles par des réactions de cyclisation monomoléculaire d'hydrazides pyrazoliques en **5** en milieu alcalin. Les hydrazides mis en oeuvre peuvent être les *N*-carbéthoxyhydrazides **23** et **24** (7) ainsi que les *N,N*-dicarbéthoxyhydrazides **25** et **26** qui sont cyclisés en diones **21** et **22** après chauffage dans une solution de potasse dans l'éthanol. Les diones **21** et **22** présentent la tautométrie lactame-lactime. Leurs spectres infrarouges à l'état solide révèlent deux bandes NH vers 3100 et 3200 cm⁻¹ ce qui plaide en faveur des structures bis-lactamiques à l'état solide.

L'hétérocycle fondamental, la pyrazolo[1,5-*d*]-triazine-1,2,4 **20** est accessible par deux méthodes. L'une consiste en une cyclisation monomoléculaire réalisée par chauffage à 260° de la formylhydrazone du pyrazole carboxaldéhyde-5 **27**. L'autre est une synthèse indirecte basée sur la désulfuration de la pyrazolotriazinethione **10** au moyen du Nickel de Raney. Le spectre de rmn de l'hétérocycle **20** se décompose en deux systèmes AB dont l'analyse a été faite par découplage de spin. Les protons H1 et H4 constituent un premier système avec J H1 H4 = 2 Hz, le proton H4 présentant un couplage supplémentaire avec H8 (J H4 H8 = 0, 9 Hz). Les protons H7 et H8 pyrazoliques constituent le deuxième système avec interférence de H8 avec H4. L'irradiation du proton H4 entraîne la simplification du quadruplet à 7,15 ppm (H8) et ne laisse subsister qu'un doublet (J H7 H8 = 2 Hz). Le doublet de H1 est simplifié en singulet. De même, l'irradiation du proton H8 entraîne la simplification du quad-

Tableau 2

Paramètres RMN relatifs aux protons des pyrazolo[1,5-d]triazines-1,2,4



No.	Structure	R	R ₁	X	δ H1	δ H4	δ H7	δ H8	δ autres protons	Constantes de couplage
20	I	H	H	-	9,66 (d)	10 (q)	8,43 (d)	7,15 (q)	-	J H1 H4 = 2 Hz J H4 H8 = 0, 9 Hz J H7 H8 = 2 Hz
19	I	OC ₂ H ₅	H	-	-	9,6 (d)	8,3 (d)	7,0 (q)	CH ₃ :1,5 CH ₂ :4,6	J H4 H8 = 0, 9 Hz J H7 H8 = 2, 2 Hz
16	I	SCH ₃	H	-	-	9,8 (d)	8,4 (d)	6,7 (q)	CH ₃ :2,8	J H7 H8 = 2, 2 Hz J H4 H8 = 1 Hz
17	I	SCH ₃	Br	-	-	9,8 (s)	8,5 (s)	-	CH ₃ :2,7	-
18	I	SCH ₂ COOH	H	-	-	9,7 (d)	8,3 (d)	7,0 (q)	CH ₂ :4,2	J H7 H8 = 2, 2 Hz J H4 H8 = 1 Hz
-	I	SCH ₂ COOCH ₃	H	-	-	9,7 (d)	8,3 (d)	7,0 (q)	CH ₃ :3,7 CH ₂ :4,3	J H7 H8 = 2, 2 Hz J H4 H8 = 1 Hz
1	II	H	H	O	-	9,0 (d)	8,2 (q)	7,2 (d)	NH:12,4	J H7 H8 = 2, 2 Hz J H4 H8 = 0, 8 Hz
2	II	H	Br	O	-	8,9 (s)	8,2 (s)	-	NH:12,1	-
8	II	CH ₃	H	O	-	9,0 (d)	8,2 (d)	7,2 (q)	CH ₃ :3,6	-
9	II	CH ₃	Br	O	-	9,0 (s)	8,3 (s)	-	CH ₃ :3,5	-
-	II	CH ₂ C ₆ H ₅	H	O	-	8,8 (d)	7,9 (d)	6,6 (q)	CH ₂ :5,0 C ₆ H ₅ :7,1	-
-	II	CH ₂ CO ₂ H	H	O	-	9,1 (d)	8,2 (d)	7,2 (q)	CH ₂ :4,7	-
-	II	CH ₂ COOCH ₃	H	O	-	9,1 (d)	8,2 (d)	7,3 (q)	CH ₃ :3,8 CH ₂ :4,9	-
10	II	H	H	S	-	9,3 (d)	8,2 (d)	7,2 (q)	NH:13,8	J H7 H8 = 2, 2 Hz J H4 H8 = 1 Hz
11	II	H	Br	S	-	9,3 (s)	8,4 (s)	-	NH:13,8	-
14	II	CH ₃	H	S	-	9,6 (q)	7,5 (d)	6,9 (q)	CH ₃ :4,2	-
15	II	CH ₃	Br	S	-	9,8 (s)	7,8 (s)	-	CH ₃ :4,2	-

ruplet de H4 en un doublet alors que l'irradiation du proton H7 (δ = 8,43 ppm) entraîne la simplification du quadruplet de H8 en un doublet. L'étude des déplacements chimiques et des constantes de couplage associée à l'application de la technique de découplage de spin autorise ainsi l'attribution des quatre protons de l'hétérocycle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au Bloc Maquenne. Les spectres IR sont relevés dans le nujol sur Perkin-Elmer 257. Les spectres de RMN ont été mesurés à 60 MHz sur les spectromètres Varian A 60 et EM 360. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz. Le solvant utilisé est le DMSO-d₆.

Matières premières.

Les (pyrazolyl-5)-2 oxadiazoles **3** et **4**, les N-formyl hydrazides pyrazoliques **12** et **13**, les N-carbéthoxyhydrazides pyrazoliques **23**, **24**, **25** et **26**,

la N-carbéthoxyhydrazone du formyl-5 pyrazole **6** et la N-formylhydrazone du formyl-5 pyrazole **27** ont été décrites dans une publication antérieure (7).

Dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**1**).

A une solution de 1,97 g d'hydroxyde de potassium dans 80 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 2 g de (pyrazolyl-5)-2 oxadiazole-1,3,4 (**3**) et on chauffe au reflux 2 heures 30. Le précipité est essoré et repris dans une solution aqueuse à 5% d'acide chlorhydrique. On essore à nouveau, sèche et recristallise dans l'éthanol, cristaux blancs, F = 265°, p = 0,7 g; rendement = 37%; ir: ν cm⁻¹ 3140 (=NH), 1660 (C=O), bandes principales à 1555, 1410, 1345, 1280, 1260, 1130, 1080, 890, 840 et 750.

Anal. Calculé pour C₈H₄N₄O: C, 44,12; H, 2,96; N, 41,17. Trouvé: C, 44,37; H, 2,92; N, 41,08.

Bromo-8 dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**2**).

Méthode a.

A une solution de 1,20 g d'hydroxyde de potassium dans 100 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 2,15 g de (bromo-4 pyrazolyl-5)-2 oxadiazole-1,3,4 (**4**) et on chauffe au reflux 2 heures 30. Le précipité est essoré et repris dans une solution aqueuse à 5% d'acide chlorhydrique. On

essore, sèche et cristallise dans l'éthanol, $F = 275^\circ$, sublimable à 250° sous 0,05 mm, $p = 0,7$ g, rendement = 33%; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3180 (NH), 1670 (CO).

Anal. Calculé pour $C_5H_3BrN_4O$: C, 27,92; H, 1,40; Br, 37,16. Trouvé: C, 27,71; H, 1,32; Br, 37,22.

Méthode b.

Une solution de 0,5 g de dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolotriazine (**1**) et de 5 g de brome dans 50 cm^3 de chloroforme est portée au reflux 17 heures. Le précipité est essoré et recristallisé dans l'éthanol. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu lavé à l'éthanol. Les deux jets sont identiques, $F = 275^\circ$, $p = 0,5$ g, rendement = 65%. Le spectre ir est identique à celui du composé obtenu par la méthode a.

Dihydro-3,4 oxo-4 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**5**).

A une solution de 2,45 g de *n*-propylate de sodium dans 100 cm^3 de propanol-1 on ajoute 1,81 g de *N*-carbéthoxy hydrazone du formyl-5 pyrazole (**6**) et on chauffe au reflux 17 heures. Le précipité formé est essoré, repris dans l'eau et acidifié par une solution d'acide chlorhydrique à 5%. On essore 0,5 g de dihydro-3,4 oxo-4 pyrazolotriazine. Le filtrat alcoolique est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris dans une solution d'acide chlorhydrique à 5%. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et séché. Les deux jets sont recristallisés dans l'éthanol, $F = 230^\circ$, $p = 1$ g, rendement = 74%; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3120 (NH), 1710 (CO), 1230, 1180, 1150, 935, 925, 910, 885, 775, 730 et 685; rmn (DMSO- d_6): δ ppm 6,9 (H7), 8,2 (H8), 8,5 (H1), 12,7 (NH).

Anal. Calculé pour $C_5H_4N_4O$: C, 44,12; H, 2,96; N, 41,17. Trouvé: C, 44,07; H, 2,67; N, 41,08.

Dihydro-1,2 methyl-2 oxo-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**8**).

A une solution de 0,36 g de soude dans 50 cm^3 d'éthanol portée au reflux, on ajoute 0,6 g de dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolotriazine (**1**). Après dissolution, on laisse 1 heure 30 au reflux, puis on ajoute 6,04 g de sulfate diméthyllique et chauffe à nouveau 1 heure 30 au reflux. On évapore le solvant et le résidu est repris dans l'eau, extrait à l'éther et recristallisé dans un mélange d'éther et d'hexane, cristaux blancs, $F = 125^\circ$, $p = 0,45$ g, rendement = 75%; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1670 (CO).

Anal. Calculé pour $C_6H_6N_4O$: C, 48,00; H, 4,03; N, 37,32. Trouvé: C, 47,87; H, 4,03; N, 37,30.

Bromo-8 dihydro-1,2 methyl-2 oxo-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**9**).

Méthode a.

A une solution de 0,8 g de soude dans 50 cm^3 d'éthanol, on ajoute 2,15 g de bromo-8 dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolotriazine (**2**) et on porte au reflux 1 heure 30. On ajoute 7,50 g de sulfate diméthyllique et chauffe à nouveau 3 heures au reflux. La solution est évaporée et le résidu repris dans 50 cm^3 d'eau. L'insoluble est essoré et recristallisé dans l'éthanol, $F = 182^\circ$, $p = 0,6$ g, rendement = 26%; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1680 (CO).

Anal. Calculé pour $C_6H_5BrN_4O$: C, 31,46; H, 2,20; N, 24,46; Br, 34,88. Trouvé: C, 31,51; H, 2,21; N, 24,61; Br, 35,00.

Méthode b.

Une solution de brome contenant 0,7 g de dihydro-1,2 méthyl-2 oxo-1 pyrazolotriazine (**8**) est chauffée au reflux 24 heures. Le brome est évaporé sous pression réduite et le résidu lavé avec 10 cm^3 d'eau chaude, $F = 182^\circ$, sublimable à 160° sous 0,05 mm, rendement = 14%. Le spectre ir est identique à celui du composé obtenu par la méthode a.

Benzyl-2 dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**7**, X = H, R = $CH_2C_6H_5$).

A une solution de 0,81 g d'éthylate de sodium dans 50 cm^3 d'éthanol absolu, on ajoute 1,36 g de dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolotriazine (**1**) et on chauffe au reflux 2 heures 30. On ajoute ensuite 1,59 g de chlorure de benzyle en solution dans 10 cm^3 d'éthanol et chauffe au reflux 17 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris dans l'eau, essoré séché et recristallisé dans l'acétonitrile, $F = 92^\circ$, $p = 1,40$ g, rendement = 62%; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1660 (CO).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{10}N_4O$: C, 63,70; H, 4,46; N, 24,77. Trouvé: C, 63,90; H, 4,60; N, 24,57.

Carboxyméthyl-2 dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**7**, X = H, R = CH_2COOH).

A une solution de 1,05 g d'éthylate de sodium dans 100 cm^3 d'éthanol absolu, on ajoute 1 g de dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolotriazine (**1**) et on chauffe au reflux 1 heure 30. On ajoute ensuite 1,53 g d'acide monochloracétique neutralisé par 1,05 g d'éthylate de sodium en solution dans l'alcool absolu. On prolonge le reflux 6 heures. On essore le précipité, reprend dans l'eau et acidifie à pH 1 par une solution d'acide chlorhydrique. On essore les cristaux et recristallise dans l'éthanol, $F = 234^\circ$, $p = 1,20$ g, rendement = 84%; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1740 et 1670 (CO).

Anal. Calculé pour $C_8H_6N_4O_3$: C, 43,30; H, 3,12. Trouvé: C, 43,20; H, 3,33.

Carbaméthoxy-2 dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**7**, X = H, R = $CH_2CO_2CH_3$).

A une solution de 0,5 g de carboxyméthyl-2 dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolotriazine dans 15 cm^3 d'éthanol et 15 cm^3 d'éther, on ajoute, à 5° , 5 équivalents de diazométhane en solution dans l'éther et laisse 30 minutes à cette température. On essore les cristaux et recristallise dans l'éthanol, $F = 110^\circ$, $p = 0,45$ g, rendement = 83%; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1755 et 1670 (CO).

Anal. Calculé pour $C_8H_8N_4O_3$: C, 46,15; H, 3,87. Trouvé: C, 46,57; H, 3,93.

Dihydro-1,2 *N,N*-diéthylaminopropyl-2 oxo-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**7**, X = H, R = $CH_2CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$).

A une solution de 2 g d'éthylate de sodium dans 50 cm^3 d'éthanol absolu, on ajoute 2 g de dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolotriazine (**1**) et on chauffe au reflux 1 heure 30. On ajoute ensuite 2,50 g de *N,N*-diéthylamino-3 chloropropane et on poursuit le reflux 17 heures. On évapore le solvant et le résidu est repris dans l'eau et extrait à l'éther. On concentre l'éther sous pression réduite et ajoute quelques gouttes d'hexane, cristaux jaunes, $F = 40^\circ$, $p = 2,10$ g, rendement = 61%; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1675 (CO).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{14}N_4O$: C, 57,81; H, 7,68; N, 28,09; O, 6,42. Trouvé: C, 58,03; H, 7,63; N, 27,98; O, 6,57.

Dihydro-1,2 thioxo-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**10**).

Méthode a.

On porte au reflux pendant 2 heures 30 dans 50 cm^3 de pyridine, un mélange de 1,36 g de dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolotriazine (**1**) et de 8,8 g de décasulfure de phosphore. L'insoluble est essoré et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le résidu repris dans 100 cm^3 d'eau est essoré et redissout dans la soude 2*N*. La solution est à nouveau filtrée et le filtrat acidifié à pH 7 par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5%. Le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol, $F = 170^\circ$, sublimable à 190° sous 0,05 mm, $p = 1,40$ g, rendement = 92%; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3180 (NH), 1250 C=S.

Anal. Calculé pour $C_5H_4N_4S$: C, 39,48; H, 2,65; N, 36,84; S, 21,07. Trouvé: C, 39,23; H, 2,47; N, 36,83; S, 21,24.

Méthode b.

On porte au reflux dans 70 cm^3 de pyridine pendant 2 heures 30, un mélange de 4 g de *N*-formylhydrazide de l'acide pyrazole carboxylique-5 (**12**) et de 11 g de décasulfure de phosphore. Après le refroidissement, le précipité est essoré et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans le soude 2*N*. Le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol, $F = 170^\circ$, $p = 3,4$ g, rendement = 89%. Le spectre ir est identique à celui du composé obtenu par la méthode a.

Bromo-8 dihydro-1,2 thioxo-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**11**).

Méthode a.

On chauffe au reflux dans 80 cm^3 de pyridine pendant 4 heures, 4 g de bromo-4 *N*-formylhydrazide du carboxy-5 pyrazole (**13**) et 7 g décasulfure de phosphore. On évapore la pyridine sous pression réduite et on reprend le précipité dans 50 cm^3 de soude à 2%. Le précipité est essoré, lavé à

l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol, cristaux jaunes, $F = 290^\circ$, sublimable à 280° sous 0,5 mm, $p = 3,80$ g, rendement = 96%; ir: ν cm^{-1} 3140 (NH), 1240 (CS).

Anal. Calculé pour $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrN}_4\text{S}$: C, 25,98; H, 1,30; N, 24,24; S, 13,87; Br, 34,58. Trouvé: C, 26,12; H, 1,32; N, 24,37; S, 13,57; Br, 34,80.

Méthode b.

On porte au reflux pendant 2 heures 30 un mélange de 2 g de bromo-8 dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolotriazine et de 8 g de décasulfure de phosphore dans 50 cm³ de pyridine. L'insoluble est essoré et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le résidu repris dans 100 cm³ d'eau est essoré et redissout dans la soude 2*N*. La solution est acidifiée à pH 7 par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5%. Le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol, cristaux jaunes, $F = 290^\circ$, $p = 1,6$ g, rendement = 77%. Le spectre ir est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

Dihydro-1,2 méthyl-2 thioxo-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (14).

Méthode a.

Une solution de 2 g de méthyl-2 dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolo triazine-1,2,4 (**8**) et de 6,20 g de décasulfure de phosphore est portée au reflux pendant 2 heures dans 60 cm³ de pyridine. La pyridine est évaporée sous pression réduite et le résidu est repris dans 100 cm³ de soude à 2%. L'insoluble est essoré et recristallisé dans l'éthanol, $F = 120^\circ$, sublimable à 100° sous 0,05 mm, $p = 1,50$ g, rendement = 65%; ir: ν cm^{-1} 1240 (CS).

Anal. Calculé pour $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_4\text{S}$: C, 43,35; H, 3,63. Trouvé: C, 43,60; H, 3,74.

Méthode b.

Une solution de 2 g de bromo-8 dihydro-1,2 méthyl-2 thioxo-1 pyrazolotriazine (**15**) dans 50 cm³ d'éthanol est additionnée de 1 g d'oxyde de magnésium et de 1,8 g de charbon palladié à 10% puis agitée sous 60 kg d'hydrogène à température ordinaire. Après filtration, on évapore à sec sous vide, reprend le résidu dans 20 cm³ d'eau et extrait à l'éther après alcalinisation par la soude. La solution éthérrée est séchée sur sulfate disodique et évaporée à sec. Le résidu est recristallisé dans l'éther, cristaux blancs, $F = 120^\circ$, $p = 0,4$ g, rendement = 28%. Le spectre ir est identique à celui du dérivé obtenu selon la méthode a.

Méthode c.

On dissout à chaud dans 50 cm³ de méthanol 1,5 g de dihydro-1,2 thioxo-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**10**). La solution est refroidie vers 0° et on ajoute 5 équivalents de diazométhane en solution dans l'éther en maintenant la température à 0°. On laisse ensuite le mélange 1 heure 30 à cette température puis on évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans le méthanol, $F = 120^\circ$, $p = 0,7$ g, rendement = 49%. Le spectre ir est identique à celui du dérivé obtenu selon la méthode a.

Bromo-8 dihydro-1,2 méthyl-2 thioxo-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (15).

Méthode a.

Une solution de 2 g de bromo-8 dihydro-1,2 méthyl-2 oxo-1 pyrazolotriazine et de 4,9 g de décasulfure de phosphore est portée au reflux 4 heures dans 100 cm³ de pyridine. La pyridine est évaporée sous pression réduite et le résidu est repris dans 100 cm³ de soude 2*N*. L'insoluble est essoré et recristallisé dans l'éthanol, $F = 160^\circ$, sublimable à 150° sous 0,05 mm, $p = 1,8$ g, rendement = 84%; ir: ν cm^{-1} 1205, 1085, 1045, 1025, 970, 945, 905, 840, 760, 735 et 695.

Anal. Calculé pour $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrN}_4\text{S}$: C, 29,39; H, 2,05; N, 22,85. Trouvé: C, 29,52; H, 2,17; N, 22,82.

Méthode b.

On dissout à chaud dans 50 cm³ de méthanol, 1 g de bromo-8 dihydro-1,2 thioxo-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**11**). La solution est refroidie vers 0° et on ajoute 5 équivalents de diazométhane en solution dans l'éther en maintenant à 0°. On laisse ensuite le mélange 1 heure 30

à cette température, puis, on évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans le méthanol, $F = 160^\circ$, $p = 0,5$ g, rendement = 51%. Le spectre ir est identique à celui du dérivé obtenu selon la méthode a.

Méthylmercaptop-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**16**).

Une solution de 0,15 g de dihydro-1,2 thioxo-1 pyrazolotriazine (**10**) dans 30 cm³ d'éther éthylique et de 15 cm³ de méthanol, on ajoute à température ordinaire 5 équivalents de diazométhane en solution dans l'éther et on agite 30 minutes à cette température. Le solvant est évaporé et le résidu est recristallisé dans l'éther, $F = 135^\circ$, $p = 0,15$ g, rendement = 9%.

Anal. Calculé pour $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{S}$: C, 43,35; H, 3,63; N, 33,71. Trouvé: C, 43,65; H, 3,49; N, 33,37.

Bromo-8 méthylmercaptop-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**17**).

Une solution de 2 g de bromo-8 dihydro-1,2 thioxo-1 pyrazolotriazine (**11**) dans 30 cm³ d'éther éthylique et 20 cm³ de méthanol, on ajoute à température ordinaire 5 équivalents de diazométhane en solution dans l'éther et on agite 30 minutes à cette température. Le solvant est évaporé et le résidu est recristallisé dans l'éthanol, cristaux blancs, $F = 284^\circ$, $p = 1,4$ g, rendement = 67%.

Anal. Calculé pour $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrN}_4\text{S}$: C, 29,39; H, 2,05; N, 22,85. Trouvé: C, 29,51; H, 2,19; N, 22,96.

Carboxyméthylmercaptop-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**18**).

Une solution contenant 1,36 g d'éthylate de sodium et 1,52 g de dihydro-1,2 thioxo-1 pyrazolotriazine (**10**) dans 100 cm³ d'éthanol, est portée au reflux 2 heures 30. On ajoute 2,4 g d'acide monochloracétique neutralisé par 0,68 g d'éthylate de sodium dans 50 cm³ d'éthanol et on poursuit le reflux 6 heures. Le précipité (A) est essoré et la solution (B) est conservée. Le précipité (A) est repris dans l'eau, l'insoluble est essoré et le filtrat acidifié par une solution d'acide chlorhydrique à 5%. Le précipité est essoré et recristallisé dans l'éthanol, $F = 260^\circ$, $p = 0,41$ g, rendement = 20%; ir: ν cm^{-1} 1700 (CO).

Anal. Calculé pour $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 40,00; H, 2,88; N, 26,66. Trouvé: C, 39,90; H, 3,05; N, 26,49.

Ester méthylique.

Il est obtenu par action du diazométhane dans l'éther éthylique sur l'acide (**18**) en solution dans l'éther et l'éthanol, $F = 142^\circ$; ir: ν cm^{-1} 1735 (CO).

Anal. Calculé pour $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 42,86; H, 3,60. Trouvé: C, 43,00; H, 3,42.

La solution (B) est évaporée sous pression réduite et le résidu est repris dans 50 cm³ d'eau. Le précipité est essoré et recristallisé dans l'éthanol, $F = 140^\circ$, $p = 0,4$ g, rendement = 25%; ir: ν cm^{-1} 1515, 1295, 1185, 1025, 860, 800, 745 et 730.

Il s'agit de l'éthoxy-1 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**19**).

Anal. Calculé pour $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$: C, 51,21; H, 4,91; N, 34,13; O, 9,75. Trouvé: C, 51,38; H, 5,00; N, 34,35; O, 9,46.

Dioxo-1,4 tetrahydro-1,2,3,4 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**21**).

Méthode a.

A une solution de 0,6 g d'hydroxyde de potassium dans 100 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 1 g de *N*-carbéthoxyhydrazide de l'acide pyrazole carboxylique-5 (**23**) et on chauffe au reflux pendant 2 heures 30. Le précipité est essoré et repris dans 100 cm³ d'eau. La solution est acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5% jusqu'à $\text{pH} = 4$. Le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol, $F = 261^\circ$, sublimable à 250° sous 0,05 mm, $p = 0,6$ g, rendement = 79%; ir: ν cm^{-1} 3170, 3100 (NH), 1735, 1675 (CO); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 7,0 (H7), 8,2 (H8), 10,15 (NH), J H7 H8 = 2 Hz.

Anal. Calculé pour $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$: C, 39,48; H, 2,65; N, 21,04. Trouvé: C, 39,54; H, 2,74; N, 21,08.

Méthode b.

A une solution de 1,40 g d'hydroxyde de potassium, dans 200 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 2,70 g de *N,N*-dicarbéthoxyhydrazido-5 pyrazole (**25**), on chauffe au reflux 13 heures. Le précipité formé est essoré, dissout dans l'eau, précipité par une solution d'acide chlorhydrique à 5%, recristallisé dans l'éthanol, F = 261°, p = 1 g, rendement = 65%. Le spectre ir est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

Bromo-8 dioxo-1,4 tetrahydro-1,2,3,4 pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**22**).

Méthode a.

A une solution de 1,20 g d'hydroxyde de potassium dans 100 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 1,5 g de *N*-carbéthoxyhydrazide de l'acide bromo-4 pyrazole carboxylique-5 (**24**) et on chauffe au reflux 2 heures 30. Le précipité formé est essoré, dissout dans l'eau, précipité par une solution d'acide chlorhydrique à 5%, recristallisé dans l'acetonitrile, F = 285°, p = 1 g, rendement = 80%; ir: ν cm⁻¹ 3200, 3180 (NH), 1735, 1660 (CO), rmn (DMSO-d₆): δ ppm 8,33 (H7), 10,3 (NH).

Anal. Calculé pour C₉H₈BrN₄O₂: C, 25,99; H, 1,30; N, 24,25; Br, 34,59. Trouvé: C, 26,10; H, 1,56; N, 24,41; Br, 34,31.

Méthode b.

On opère comme dans le cas de la méthode a à partir du *N,N*-dicarbéthoxyhydrazide (**26**), rendement = 40%. Le spectre ir est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

Pyrazolo[1,5-d]triazine-1,2,4 (**20**).

Méthode a.

On chauffe au reflux 4 heures 30 une suspension de 1 g de dihydro-1,2 thioxopyrazolotriazine (**10**) et de 2 g de Nickel de Raney, dans 200 cm³ d'éthanol absolu. Le résidu est trittré dans l'éther. La solution éthérée est filtrée et évaporée. Le résidu est sublimé à 160° sous 0,05 mm, cristaux jaunes, F = 135°, p = 0,2 g, rendement = 26%; ir: ν cm⁻¹ 1550, 1535, 1310, 1275, 1185, 1150, 1060, 980, 885, 680 et 645.

Anal. Calculé pour C₉H₈N₄: C, 49,99; H, 3,36; N, 46,65. Trouvé: C, 49,74; H, 3,46; N, 46,81.

Méthode b.

On chauffe 0,5 g de *N*-formylhydrazone du pyrazole carboxaldéhyde-5 (**27**) à 260° sous 0,05 mm pendant 15 minutes, cristaux blancs, F = 135°, rendement = 69%. Le spectre ir est identique à celui du composé obtenu par la méthode a.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) J. C. Lancelot, D. Maume et M. Robba, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 631 (1980).
- (2) M. Robba, J. C. Lancelot, D. Maume et A. Rabaron, *ibid.*, **15**, 1159 (1978).
- (3) C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1148 (1955).
- (4) C. Ainsworth, *ibid.*, **78**, 4475 (1956).
- (5) M. Robba et D. Maume, *Tetrahedron Letters*, 2333 (1977).
- (6) M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 1365 (1977).
- (7) J. C. Lancelot, D. Maume et M. Robba, *ibid.*, **18**, (1981) à paraître.
- (8) M. Cugnon de Sevricourt et M. Robba, *ibid.*, **14**, 777 (1977).
- (9) G. Dore, M. Bonhomme et M. Robba, *Bull. Soc. Chim. France*, 4629 (1972).

English Summary.

The synthesis of 1,2-dihydro-1-oxopyrazolo[1,5-d]-1,2,4-triazine was achieved by rearrangement of 2-(5-pyrazolyl)-1,3,4-oxadiazole under alkaline conditions. The cyclization of the *N*-carbethoxyhydrazone of the pyrazole-5-carboxaldehyde gave the 3,4-dihydro-4-oxopyrazolo[1,5-d]-1,2,4-triazine. Electrophilic substitutions of the 1-pyrazolotriazinone were made either on the lactam nitrogen with methylsulfate, benzyl chloride and monochloracetic acid or on the pyrazole ring with bromine. The synthesis of pyrazolo[1,5-d]-1,2,4-triazine was made from the 1-pyrazolotriazinone via the 1-pyrazolotriazinethione. The methylation of 1-pyrazolotriazinethione and 8-bromo-1-pyrazolotriazinethione afforded *N*- and *S*-methyl derivatives. The synthesis of 1,2,3,4-tetrahydropyrazolo[1,5-d]-1,2,4-triazine-1,4-diones was achieved by cyclising *N*-carbethoxyhydrazides of pyrrole-5-carboxylic acid. The structures of the derivatives were determined by ¹H-nmr.