

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 14106

(54) Nouveaux N-oxydes de diaryl-5-6 as triazines 1-2-4, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 251/22; A 61 K 31/53;
C 07 D 403/04, 403/12, 413/04, 413/12.

(22) Date de dépôt..... 25 juin 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 53 du 31-12-1981.

(71) Déposant : PIERRE FABRE SA, résidant en France.

(72) Invention de : Guy Pitet et Christian Faure.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schimpf,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

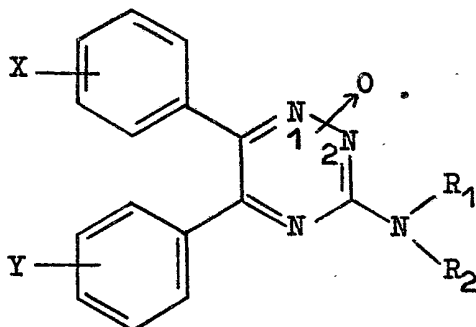
La présente invention, réalisée au Centre de Recherches Pierre FABRE, concerne de nouveaux dérivés de N-oxydes de diaryl 5-6 as triazines 1-2-4 et leur application en thérapeutique humaine et vétérinaire.

5 L'invention vise également les compositions pharmaceutiques contenant ces principes actifs.

Les composés selon l'invention répondent à la formule générale I :

10

15



I

dans laquelle :

- 20 le groupe N-oxyde se trouve sur l'azote 1 ou 2;
 X et Y représentent un hydrogène, un halogène, un alco-
 xy ou un hydroxy;
 R₁ et R₂ représentent un hydrogène, un alcoyle, un hy-
 droxyalcoyle, un halogénoalcoyle, un dialcoylamino al-
 25 coyle, un aralcoyle éventuellement substitué par un ou
 plusieurs radicaux méthoxy, un pyrrolidinoalcoyle, un
 morpholinoalcoyle, un alcényle, un benzoyle, un alcoxy-
 carbonylalcoyle, ou
 R₁ et R₂ peuvent également former un hétérocycle à 5 ou
 30 6 chaînons, tel que morpholino et pipérazino, le groupe
 pipérazino pouvant être substitué en position 4 par un

radical alcoyle, hydroxyalcoyle, ou aralcoyle, ainsi que leurs sels d'addition avec des acides thérapeutiquement acceptables.

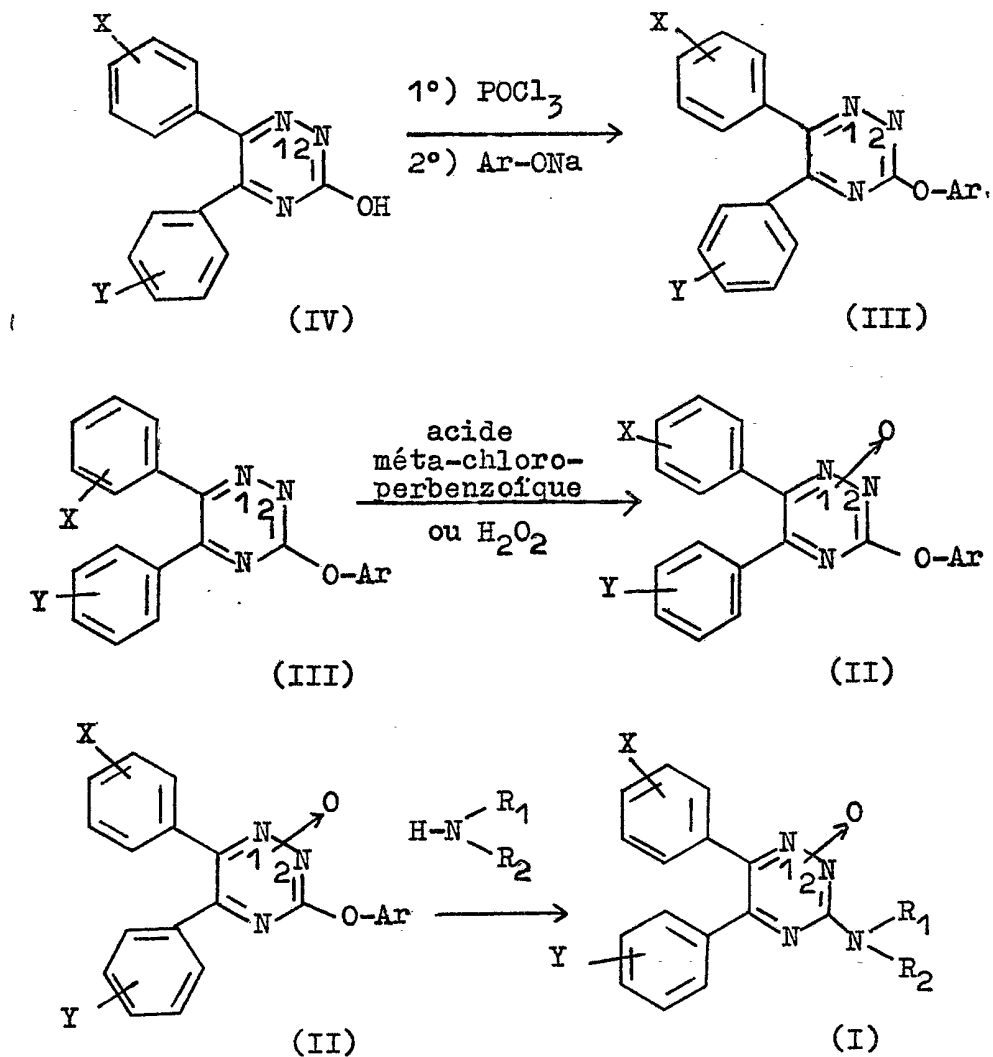
5 Parmi les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables on peut citer à titre d'exemple les chlorhydrates, les maléates, les fumarates, les citrates, les oxalates.

10 Dans la présente description les termes alcoyle et alcényle désignent des radicaux linéaires ou ramifiés contenant de 1 à 8 atomes de carbone. Le terme alcoxy désigne des radicaux dont le fragment alcoyle contient de 1 à 4 atomes de carbone.

15 Dans les formules I à V les liaisons pénétrantes dans le cycle indiquent que les radicaux X et Y peuvent occuper n'importe quelle position de substitution.

Les N-oxydes de diaryl-5-6 as triazines répondant à la formule générale I, peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :

-3-



Les intermédiaires de synthèse de formules (II) et (III) peuvent par exemple être préparés selon T. SASAKI et K. MINAMOTO - J. Org. Chem. 31, 5027, 1966.

Exemples de préparation des intermédiaires de synthèse
(II) :

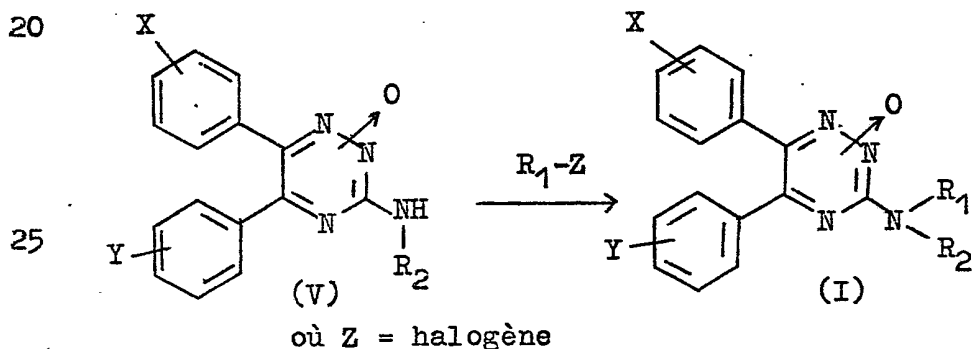
Une mole de phénoxy-3 diparaméthoxy 5-6 as triazine 1-2-4 et 2 moles d'acide métachloroperbenzoïque
5 sont chauffées deux heures à 60°C dans 3 litres de chloroforme.

On obtient un mélange de deux N-oxydes 1 et 2 que l'on sépare par chromatographie sur colonne de silice.

10 Le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl 5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4 est un produit cristallisé de couleur jaune pâle. Point de fusion : 178°C.

15 Le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl 5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4 est un produit cristallin de couleur jaune. Point de fusion : 214°C.

Dans le cas où R₁ représente le groupe benzyle, benzoyle ou carboxyalcoyle les dérivés de l'invention peuvent être obtenus selon le schéma :



30 Les nouveaux composés chimiques suivants et leur mode de préparation, indiqués ci-après de manière à illustrer la présente invention, ne sont cités qu'à titre d'exemples non limitatifs.

Préparation des dérivés diaryl-5-6 N-oxyde 1 et N-oxyde 2 as triazines 1-2-4

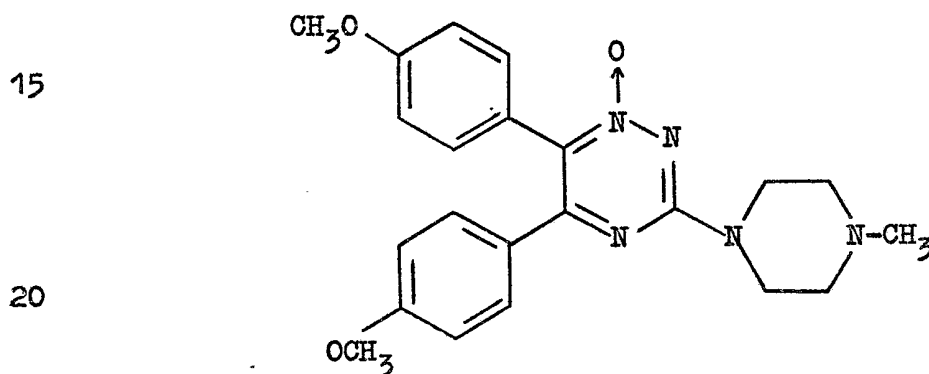
35 Mode opératoire général (I) :

-5-

On chauffe 0,1 mole de phénoxy-3 diaryl 5-6
N-oxyde 1 ou 2 as triazine 1-2-4 en présence de 0,2 mole
de l'amine primaire ou secondaire appropriée dans
400 ml d'éthanol pendant 12 heures à 100°C dans un au-
5 toclave.

Exemple 1 : Préparation du méthyl-4' pipérazino-3
diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 1 as tria-
zine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général
10 (I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl-5-
6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4 et la méthyl-4 pipérazine,
on obtient le produit de formule :



Cristaux jaunes

Point de fusion : 210°C

25 Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène, le
chloroforme et l'éthanol.

Spectre IR : ν 840 cm^{-1} phényl 1,4 disubstitué;
 ν 1550 cm^{-1} C-N ; ν 2780 cm^{-1} N-CH₃

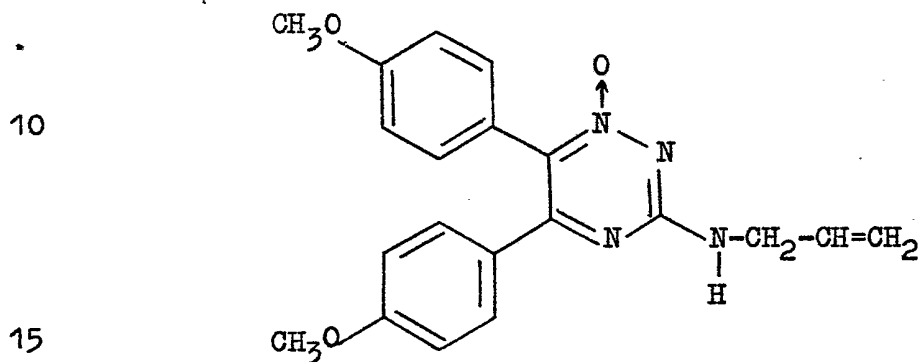
CCM : solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine
30 8/1,5/0,5

plaque : gel de silice Merck F 254

Rf : 0,22

Exemple 2 : Allylamino-3 diparaméthoxy phényl-5-6
N-oxyde-1 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général
(I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl-
5-6 N-oxyde-1 as triazine 1-2-4 et l'allylamine, on
obtient le produit de formule :



Cristaux jaunes

Point de fusion : 232°C

Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène, le
20 chloroforme et l'éthanol.

Spectre IR : bandes caractéristiques ν 3280 cm^{-1} N-H;
 ν 1580 cm^{-1} C-H; ν 840 cm^{-1} phényl 1,4
disubstitué

CCM : solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine

25 8/1,5/0,5

plaque silice Merck F 254

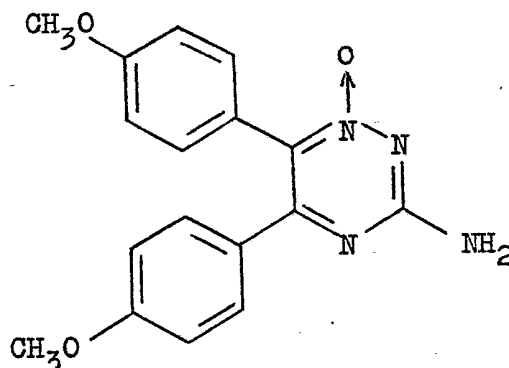
Rf : 0,48

Exemple 3 : Amino-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 1
as triazine 1-2-4

30 En opérant selon le mode opératoire général :
(I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl-5-6
N-oxyde 1 as triazine 1-2-4 et l'ammoniac, on obtient
le produit de formule :

-7- .

5



10 Cristaux jaunes

Point de fusion : 232°C

Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène, le chloroforme et l'éthanol.

Spectre IR : ν N-H₂ 3200 cm⁻¹, 3300 cm⁻¹, 3400 cm⁻¹;

15

 ν C=NH₂ 1640 cm⁻¹; ν phényl 1,4 840 cm⁻¹.

CCM : solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine

8/1,5/0,5

plaque silice Merck F 254

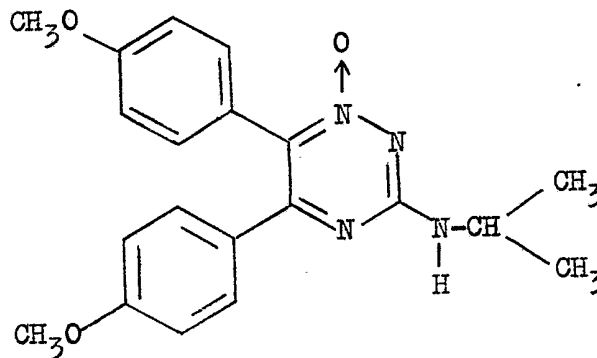
20

Rf : 0,16 .

Exemple 4 : Isopropylamino-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général (I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy-5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4 et l'isopropylamine, on obtient le produit de formule :

30



35

-8-

Cristaux jaunes

Point de fusion : 197°C

Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène, le chloroforme et l'éthanol.

5 Spectre IR : ν N-H 3300 cm^{-1} ; ν C-N 1580 cm^{-1} ;
 ν CH₃-O-C 1250 cm^{-1} ; ν phényl 1,4 840 cm^{-1}

CCM : solvant : benzène-dioxanne-triéthylamine
 8/1,5/0,5

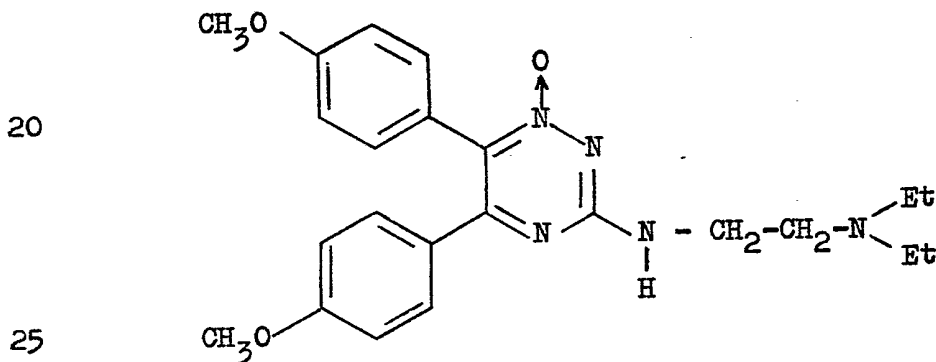
plaque : silice Merck F 254

10 Rf : 0,25

Exemple 5 : Diéthylamino éthylamino-3 diparaméthoxy
 phényl 5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général

(I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy-5-6 N-
 15 oxyde 1 as triazine 1-2-4 et la diéthylamino éthyl-
 amine, on obtient le produit de formule :



Cristaux jaunes

Point de fusion : 194°C

Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène, le chloroforme et l'éthanol

30 Spectre IR : ν N-H 3300 cm^{-1} ; ν C-H 1580 cm^{-1} ;
 ν phényl 1,4 840 cm^{-1}

CCM : solvant : benzène-dioxanne-triéthylamine
 8/1,5/0,5

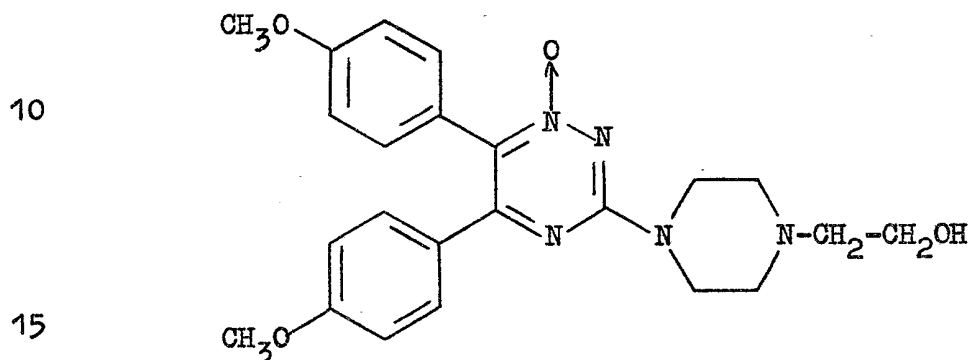
35 plaque : gel de silice Merck F 254

Rf : 0,24

-9-

Exemple 6 : Hydroxy éthyl-4'(pipérazino)-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général (I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl 5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4 et la N-hydroxyéthyl-4 pipérazine, on obtient le produit de formule :



Cristaux jaunes

Point de fusion : 211°C

20 Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène, le chloroforme et l'éthanol

Spectre IR :) O-H 3440 cm⁻¹;) C-H 1530 cm⁻¹;
) phényl 1,4 840 cm⁻¹

CCM : solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine
 8/1,5/0,5

25 plaque silice F 254 Merck

Rf : 0,1

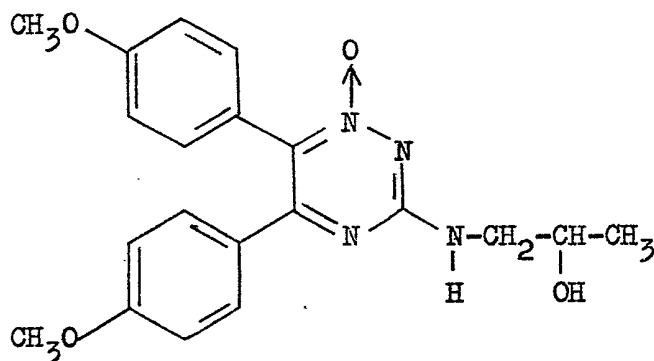
Exemple 7:(propane-2 ol amino)-3 diparaméthoxy-5-6 phényl N-oxyde 1 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général (I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl 5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4 et l'hydroxy-2 propylamine on obtient le produit de formule :

30

-10-

5



10

Cristaux jaunes

Point de fusion : 233°C

Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène, le chloroforme et l'éthanol

15 Spectre IR : ν N-H 3280 cm^{-1} ; ν C-H 1590 cm^{-1} ;
 ν phényl 1,4 840 cm^{-1} CCM : solvant : benzène-dioxanne-triéthylamine
8/1,5/0,5

plaque silice Merck F 254

20

Rf : 0,1

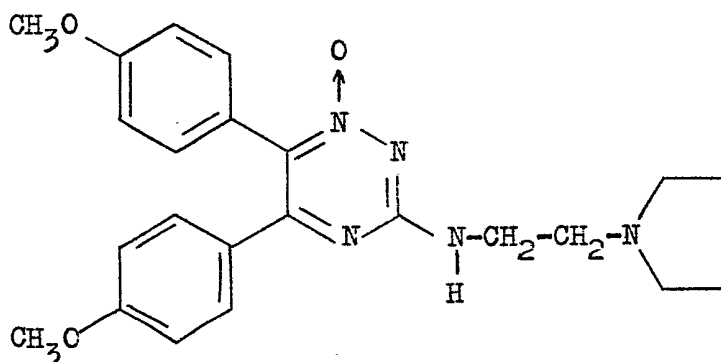
Exemple 8 : Pyrrolidino éthyl amino-3 diparaméthoxy
phényl 5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général

(I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl-5-6

25 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4 et la pyrrolidinoéthylamine,
on obtient le produit de formule :

30



35

-11-

Cristaux jaunes

Point de fusion : 245°C

Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène, le chloroforme et l'éthanol.

5 Spectre IR : ν N-H 3280 cm^{-1} ; ν C-N 1580 cm^{-1} ;
 ν phényl 1,4 840 cm^{-1}

CCM : plaque silice F 254 Merck;

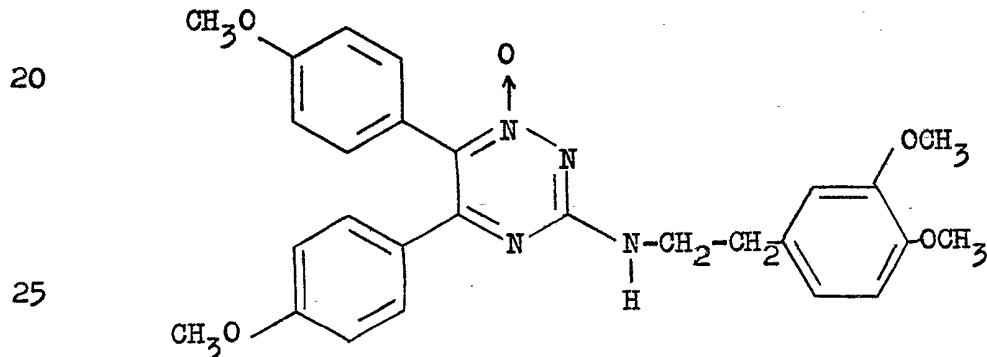
solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine
 8/1,5/0,5

10 Rf : 0,15

Exemple 9 : (diméthoxy-3-4 phénéthylamino)-3 diparaméthoxy phényl 5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général

15 (I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl 5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4 et la diméthoxy-3-4 phénéthylamine, on obtient le produit de formule :



Cristaux jaune pâle

Point de fusion : 211°C

30 Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène, le chloroforme et l'éthanol

Spectre IR : ν N-H 3280 cm^{-1} ; ν CH₃ 2840 cm^{-1} ;
 ν C-H 1580 cm^{-1} ; ν phényl 1,4 840 cm^{-1} .

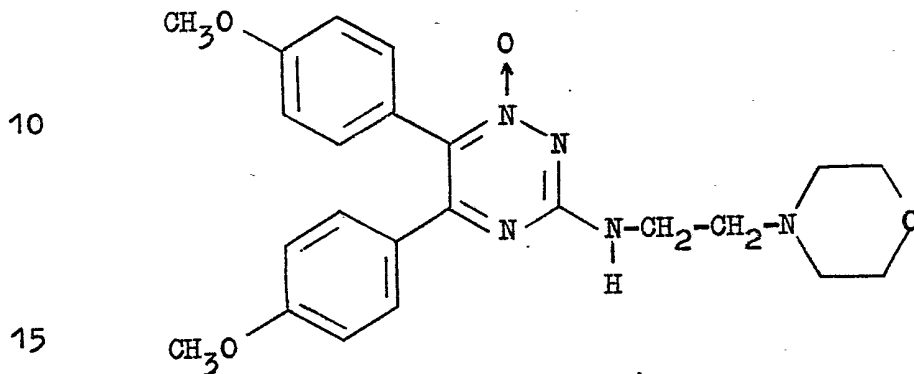
CCM : solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine

35 8/1,5/0,5

plaque : silice Merck F 254 - Rf : 0,16 .

Exemple 10 - Morpholino éthyl amino-3 diparaméthoxy
phényl-5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général
(I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl
5 5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4 et la morpholino-2
éthylamine, on obtient le produit de formule :



Cristaux jaunes

Point de fusion : 255°C

Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène, le
20 chloroforme et l'éthanol.

Spectre IR : ν N-H 3280 cm^{-1} ; ν C-H 1580 cm^{-1} ;
25 ν phényl 1,4 840 cm^{-1}

CCM : solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine
8/1,5/0,5

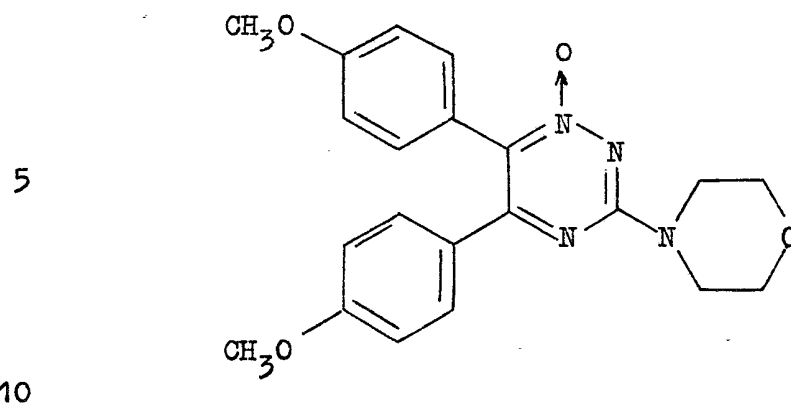
25 plaque : silice Merck F 254

Rf : 0,16

Exemple 11 : Morpholino-3 diparaméthoxy phényl 5-6
N-oxyde 1 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général
30 (I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl
5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4 et la morpholine, on
obtient le produit de formule :

-13-



Cristaux jaunes

Point de fusion : 201°C

Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène, le chloroforme et l'éthanol

15 Spectre IR : ν C-N 1520 cm^{-1} ; ν phényl 1,4 840 cm^{-1}

CCM : solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine
(8/1,5/0,5)

plaque : silice Merck F 254

Rf : 0,45

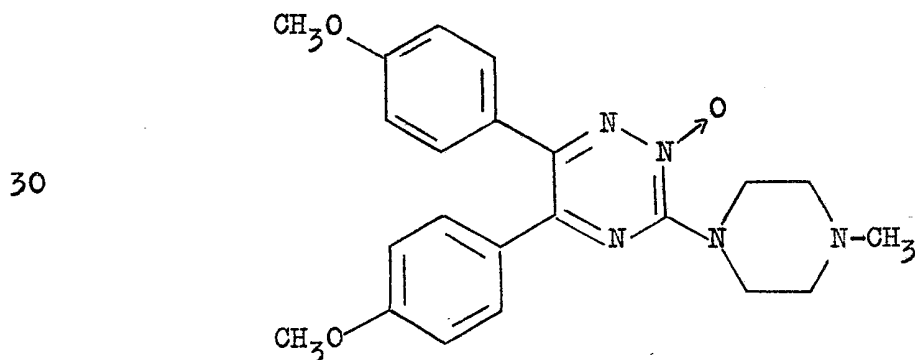
20 Exemple 12 : (méthyl-4 pipérazino)-3 diparaméthoxy
phényl 5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général

(I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl

5-6 N-oxyde-2 as triazine 1-2-4 et la méthyl-1 pipérazine,

25 zine, on obtient le produit de formule :



-14-

Cristaux jaunes

Point de fusion : 166°C

Solubilité : soluble dans le benzène, le chlorure de méthylène et le chloroforme.

5 Spectre IR : ν N-CH₃ 2800 cm⁻¹; ν C-N 1530 cm⁻¹;
 ν phényl 1,4 840 cm⁻¹

CCM : solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine
 (8/1,5/0,5)

plaque : silice Merck F 254

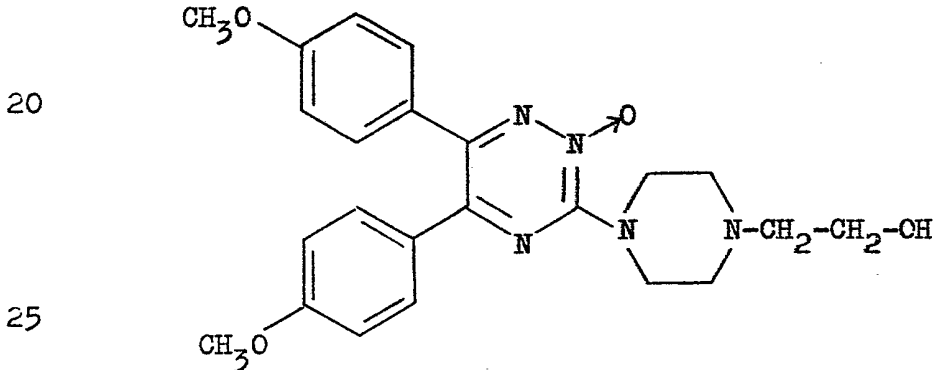
10 Rf : 0,21

Exemple 13 : (hydroxyéthyl-4 pipérazino)-3 diparaméthoxy
 phényl 5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général

(I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl

15 5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4 et l'hydroxyéthyl-1
 pipérazine, on obtient le produit de formule :



Cristaux jaunes

Point de fusion : 166°C

30 Solubilité : soluble dans le benzène, le chlorure de
 méthylène et le chloroforme.

Spectre IR : ν C-H 3340 cm⁻¹; ν C-N 1540 cm⁻¹;
 ν phényl 1,4 840 cm⁻¹

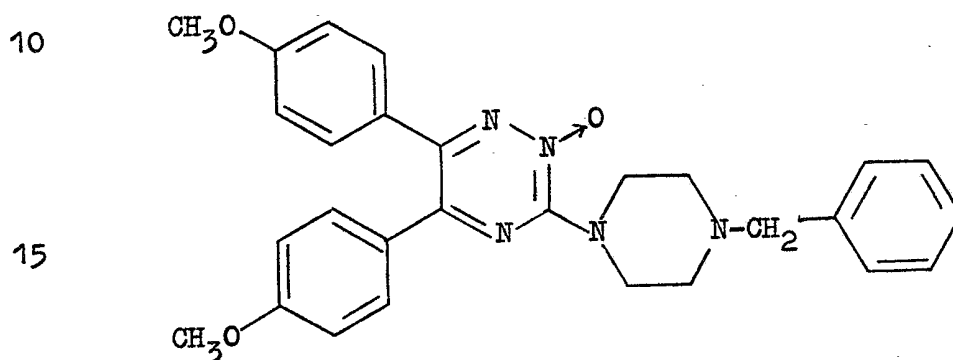
CCM : solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine
 35 (8/1,5/0,5)

plaque : silice Merck F 254

Rf : 0,05

Exemple 14 : (benzyl-4 pipérazino)-3 diparaméthoxy-
phényl 5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4

5 En opérant selon le mode opératoire général
(I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl
5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4 et la benzyl-1 pipérazine,
on obtient le produit de formule :



Cristaux jaunes

20 Point de fusion : 120°C

Solubilité : Soluble dans le benzène, le chlorure de
méthylène et le chloroforme

Spectre IR : ν C-H 1550 cm^{-1} ; ν phényl 1,4 840 cm^{-1} ;
25 ν phényl monosubstitué 690 cm^{-1} et
740 cm^{-1} .

CCM : Solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine
(8/1,5/0,5)

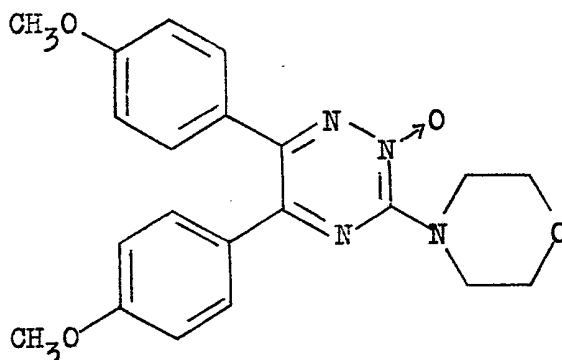
Plaque : silice Merck F 254

Rf : 0,5

30 Exemple 15 : morpholino-3 diparaméthoxyphényl 5-6
N-oxyde 2 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général
(I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl 5-6
N-oxyde 2 as triazine 1-2-4 et la morpholine, on ob-
35 tient le produit de formule :

-16-



Cristaux jaunes

Point de fusion : 140°C

Solubilité : soluble dans le benzène, le chlorure de méthylène et le chloroforme

15 Spectre IR : ν C-N 1540 cm^{-1} ; ν phényl 1,4 840 cm^{-1}

CCM : solvant : benzène - dioxane - triéthylamine
(8/1,5/0,5)

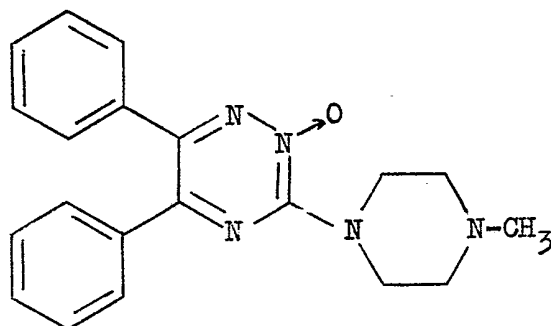
Plaque : silice Merck F 254

Rf : 0,46

20 Exemple 16 : (méthyl-4 pipérazino)-3 diphényl-5-6
N-oxyde 2 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général (I), en utilisant le phénoxy-3 diphényl-5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4 et la N-méthyl pipérazine, on obtient

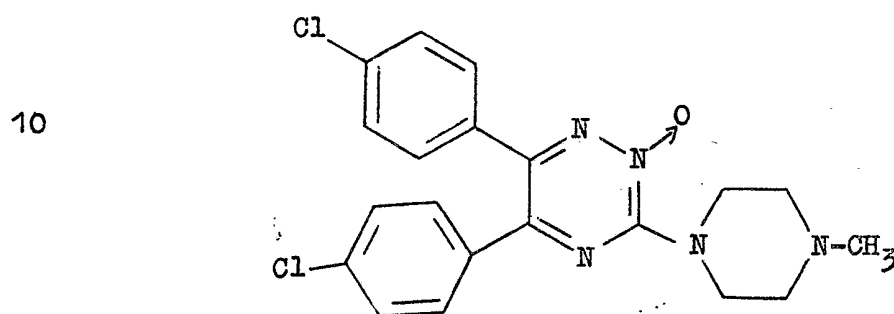
25 le produit de formule :



-17-

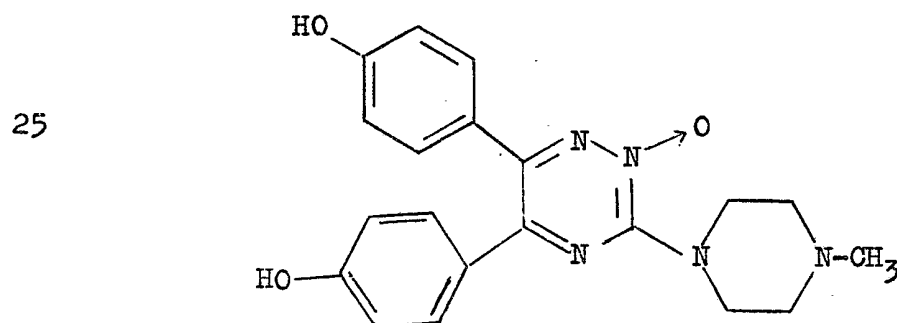
Exemple 17 : (méthyl-4 pipérazino)-3 diparachlorophényl
5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général
(I), en utilisant le phénoxy-3 diparachlorophényl-5-6
5 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4 et la N-méthyl pipérazine,
on obtient le produit de formule



Exemple 18 : (méthyl-4 pipérazino)-3 diparahydroxy-
phényl-5-6 N-oxyde-2 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général
(I), en utilisant le phénoxy-3 diparahydroxyphényl-5-6
20 N-oxyde-2 as triazine 1-2-4 et la N-méthylpipérazine,
on obtient le produit de formule :

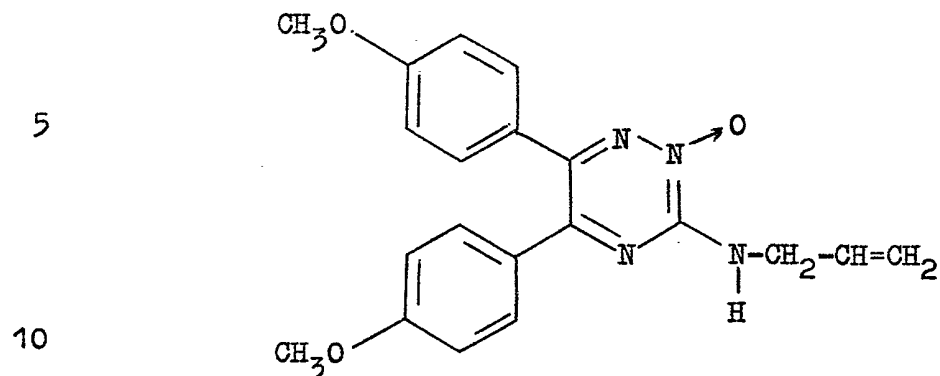


Exemple 19 : Allylamino-3 diparaméthoxy phényl-5-6
N-oxyde 2 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général
(I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl-5-6
35 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4 et l'allylamine, on obtient

-18-

le produit de formule :



Cristaux jaunes

Point de fusion : 188°C

15 Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène et
le chloroforme.

Spectre IR : ν N-H 3300 cm^{-1} ; ν C-H 1610 cm^{-1} ;
 ν phényl 1,4 840 cm^{-1}

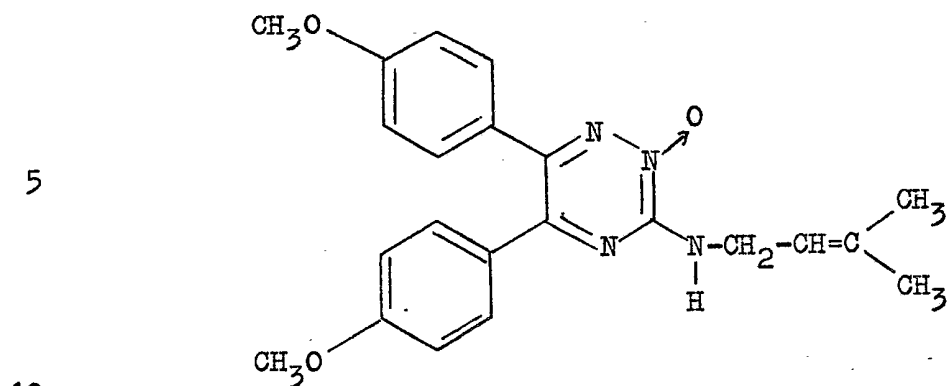
CCM : solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine
20 (8/1,5/0,5)

plaque : silice Merck F 254

Rf : 0,37

Exemple 20 : Prénylamino-3 diparaméthoxy phényl-5-6
N-oxyde 2 as triazine 1-2-4

25 En opérant selon le mode opératoire général
(I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy phényl-5-6
N-oxyde 2 as triazine 1-2-4 et la prénylamine, on ob-
tient le produit de formule



Cristaux jaunes

Point de fusion : 232° C

Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène, le chloroforme et le benzène.

15 Spectre IR : ν N-H 3300 cm^{-1} ; ν C=C 1620 cm^{-1} ;
 ν phényl 1,4 840 cm^{-1}

CCM : solvant : benzène - dioxane - triéthylamine
 (8/1,5/0,5)

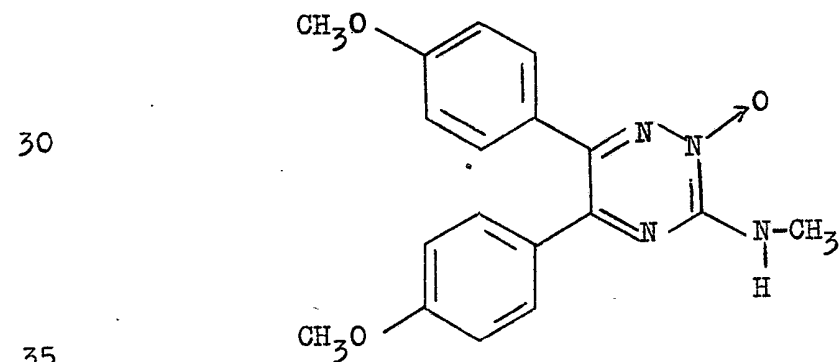
Plaque : silice Merck F 254

20 Rf : 0,5

Exemple 21 : Méthyl amino-3 diparaméthoxy phényl 5-6
 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général
 (I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy-5-6

25 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4 et la méthylamine on obtient le produit de formule :



-20-

Cristaux jaunes

Point de fusion : 250°C

Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène,
le chloroforme, le benzène et l'éthanol.5 Spectre IR :) N-H 3300 cm⁻¹;) N-H 1630 cm⁻¹ ;
) phényl 1,4 840 cm⁻¹CCM : solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine
(8/1,5/0,5)

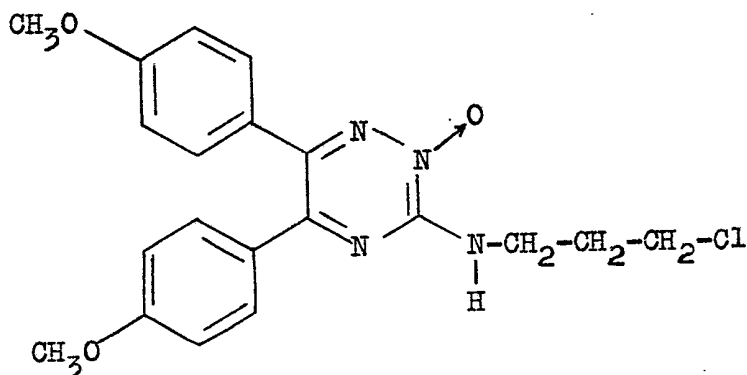
plaque : silice Merck F 254

10 Rf : 0,34

Exemple 22 : (chloro-3 propylamino)-3 diparaméthoxy-
phényl-5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général

(I), en utilisant le phénoxy-3 diparaméthoxy-5-6

15 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4 et la chloro-3 propylamine,
on obtient le produit de formule :

Cristaux jaunes

Point de fusion : 200°C

Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène, le
30 chloroforme, le benzène.Spectre IR :) 3280 cm⁻¹ N-H;) C-N 1610 cm⁻¹ ;
) phényl 1,4 830 cm⁻¹CCM : solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine
(8/1,5/0,5)

35 plaque : silice Merck F 254

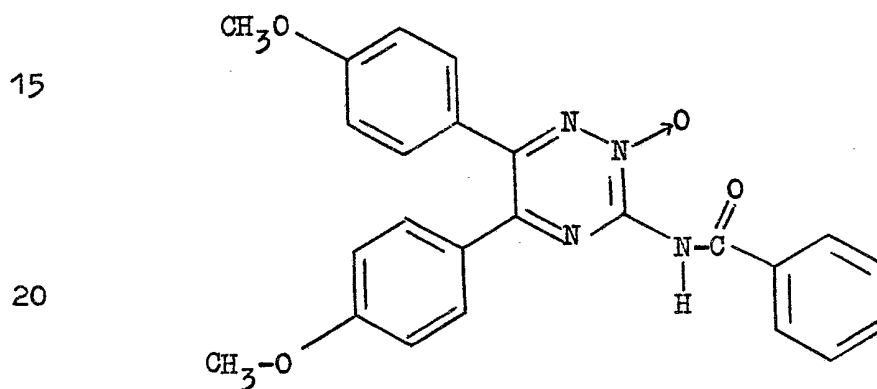
Rf : 0,4

Mode opératoire général (II) :

Une mole d'amino-3 diaryl-5-6 N-oxyde 1 ou 2
 as triazine 1-2-4 en solution dans le diméthylformamide
 est traitée à froid par une quantité stoechiométrique
 5 d'hydrure de sodium puis l'on additionne une mole de
 dérivé R₁ X (X représente un halogène).

Exemple 23 : Benzoylamino-3 diparaméthoxy phényl-5-6
 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4

En opérant selon le mode opératoire général
 10 (II), en utilisant l'amino-3 diparaméthoxy phényl 5-6
 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4 et le chlorure de benzoyle,
 on obtient le produit de formule :



Cristaux : marron-clair

Point de fusion : 210°C

25 Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène, le
 chloroforme, l'éthanol et le benzène.

Spectre IR : ν N-H 3330 cm⁻¹; ν C=O 1710 cm⁻¹ ;
 ν C-H 1520 cm⁻¹; ν phényl 1,4 840 cm⁻¹

CCM : solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine
 30 (8/1,5/0,5)

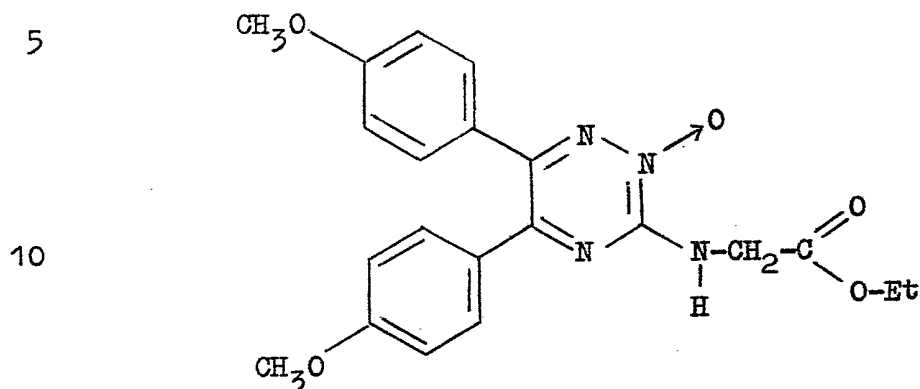
plaque : silice Merck F 254

Rf : 0,4

Exemple 24 : (Ethoxy carbonyl méthylamino)-3 diparamé-
 thoxyphényl-5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4

35 En opérant selon le mode opératoire général

(II), en utilisant l' amino-3 diparaméthoxy phényl-5-6
N-oxyde 2 as triazine 1-2-4 et le chloracétate d'éthyle,
on obtient le produit de formule :



15 Cristaux jaunes

Point de fusion : 188°C

Solubilité : soluble dans le chlorure de méthylène et
le chloroforme.

20 Spectre IR : ν N-H 3300 cm⁻¹; ν C=O 1750 cm⁻¹;
 ν C-H 1610 cm⁻¹; ν phényl 1,4 840 cm⁻¹

CCM : solvant : benzène - dioxanne - triéthylamine
(8/1,5/0,5)

plaque : silice Merck F 254

Rf : 0,35

25 Exemple 25 : Benzylamino-3 diparachlorophényl-5-6
N-oxyde 2 as triazine 1-2-4

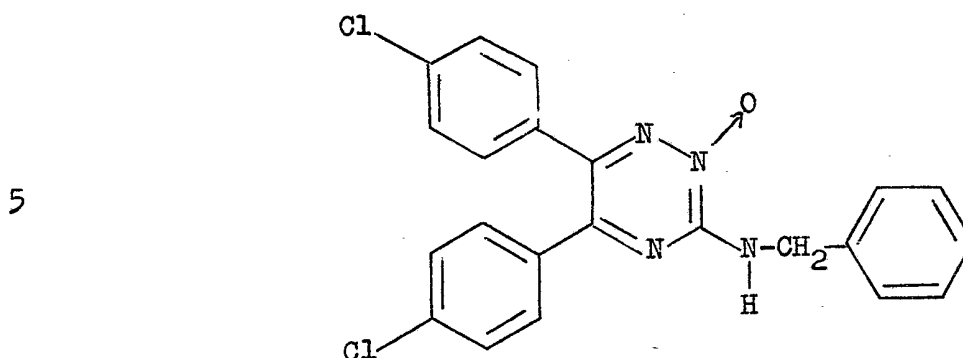
En opérant selon le mode opératoire général

(II), en utilisant l' amino-3 diparachlorophényl-5-6

N-oxyde 2 as triazine 1-2-4 et le chlorure de benzyle,

30 on obtient le produit de formule :

-23-



15 Les nouveaux dérivés de formule générale I selon la présente invention se sont révélés posséder de précieuses propriétés pharmacologiques qui ont été mises en évidence dans le laboratoire de Pharmacologie du Centre de Recherches Pierre FABRE dirigé par le docteur Henri LAURESSERGUES avec la participation de Marie CHARVERON et Antoine STENGER.

a) Toxicologie

20 L'étude de la toxicité a été effectuée chez la souris conventionnelle pesant environ 20 grammes.

Les substances ont été administrées par voie orale. Les doses léthales 50 sont exprimées en mg/kg et ont été calculées selon la méthode de MILLER et TAINTER, Proc. Soc. exper. Biol. Med. 1944, 57, 261.

25 Aux doses administrées de 1500 mg/kg, avec les dérivés des 25 exemples précités, les doses léthales 50 n'ont jamais été atteintes.

b) Propriétés antalgiques

30 L'activité sur le test des contorsions à la phényl benzoquinone (PBQ) selon SIEGMUND et coll., J. Pharm. Exptl. Ther. 1957, 119, 453, a été déterminée après administration du produit per os; la dose est exprimée en mg/kg chez la souris, 30 minutes avant l'injection intra-péritonéale de l'agent algogène.

35 Les résultats sont exprimés en pourcentage de

variation du nombre de contorsions. Les DE-50 de quelques composés particuliers sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

5	composés	DE ₅₀ mg/kg per os
	Exemple 12	2
	Exemple 15	3
10	Exemple 19	10
	Glafénine	40

c) Propriétés anti-agrégantes (in vitro)

Les produits sont dissous dans le PEG 400, puis additionnés au PRP de lapin pré-incubé une minute avant l'addition d'agent agrégant (acide arachidinique 2×10^{-4} M). Les composés des exemples 12, 15 et 19 ont démontré au cours de cette expérimentation une activité anti-agrégante tout particulièrement intéressante.

d) Applications thérapeutiques

Compte tenu de la parfaite tolérance et de l'absence d'effets secondaires, il a été procédé à des essais cliniques en particulier pour les dérivés des exemples 12, 15 et 19.

Ces dérivés ont été utilisés avec succès dans le traitement d'algies et plus particulièrement pour le traitement de fond des migraines. Les préparations pharmaceutiques contenant ces principes actifs peuvent être administrées par voie orale, parentérale ou rectale.

Pour l'administration orale, il est possible d'utiliser des gélules, comprimés, des suspensions ou solutions.

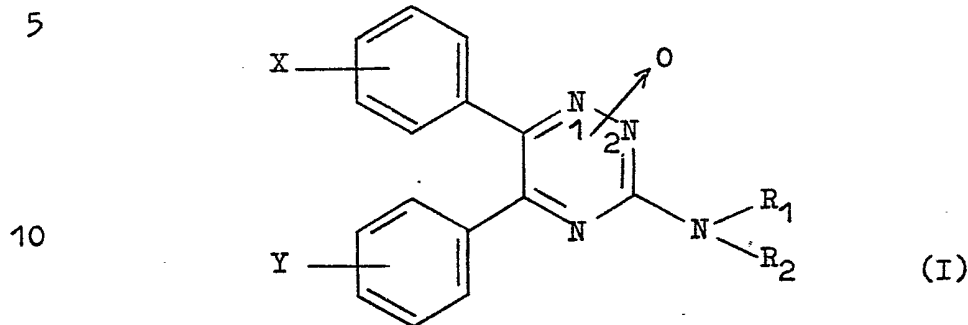
-25-

Ces compositions pharmaceutiques peuvent également contenir d'autres principes actifs pharmaceutiquement et thérapeutiquement acceptables, venant compléter ou renforcer l'action thérapeutique.

-16-

- REVENDICATIONS -

1 - Les composés répondant à la formule générale I



dans laquelle :

15 le groupe N-oxyde se trouve sur l'azote 1 ou 2;
 X et Y représentent un hydrogène, un halogène, un alcoxy ou un hydroxy;
 R₁ et R₂ représentent un hydrogène, un alcoyle, un hydroxyalcoyle, un halogénoalcoyle, un dialcoylamino-
 20 alcoyle, un aralcoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthoxy, un pyrrolidinoalcoyle, un morpholinoalcoyle, un alcényle, un benzoyle, un alcoxycarbonylalcoyle, ou
 R₁ et R₂ peuvent également former un hétérocycle à
 25 5 ou 6 chaînons tel que morpholino et pipérazino, le groupe pipérazino pouvant être substitué en position 4 par un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou aralcoyle, ainsi que les sels d'addition de ces composés avec des
 acides thérapeutiquement acceptables.

30 2 - Les composés de formule I selon la revendication 1, choisis parmi :

- méthyl-4' pipérazino-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4;
- Allylamino-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 1 as
 35 triazine 1-2-4;

- Amino-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4;
- Isopropylamino-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4;
- 5 - diéthylamino éthylamino-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4;
- (N-hydroxy éthyl-4' pipérazino)-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4;
- (propane-2 ol amino)-3 diparaméthoxy-5-6 phényl
- 10 N-oxyde 1 as triazine 1,2,4;
- Pyrrolidino éthyl amino-3 diparaméthoxy phényl 5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4;
- (diméthoxy-3-4 phénéthylamino)-3 diparaméthoxy phényl 5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4;
- 15 - morpholino éthylamino-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4;
- morpholino-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 1 as triazine 1-2-4;
- (méthyl-4 pipérazino)-3 diparaméthoxy phényl-5-6
- 20 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4;
- (hydroxyéthyl-4 pipérazino)-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 2 as triazine-1-2-4;
- (benzyl-4 pipérazino)-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4;
- 25 - Morpholino-3 diparaméthoxyphényl-5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4;
- (méthyl-4 pipérazino)-3 diphényl-5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4;
- (méthyl-4 pipérazino)-3 diparachlorophényl-5-6
- 30 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4;
- (méthyl-4 pipérazino)-3 diparahydroxyphényl-5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4;
- Allylamino-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4;

- Prénylamino-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4;
- Méthyl amino-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4;
- 5 - (chloro-3 propylamino)-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4;
- Benzoylamino-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4;
- (éthoxy carbonyl méthylamino)-3 diparaméthoxy phényl-5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4, et
- 10 - Benzylamino-3 diparachlorophényl-5-6 N-oxyde 2 as triazine 1-2-4.

3 - A titre de médicaments utilisables en thérapeutique humaine ou vétérinaire les composés, doués de propriétés antalgiques et anti-agrégantes, selon l'une des revendications 1 et 2, ainsi que leurs sels d'addition avec des acides thérapeutiquement acceptables.

" 4 - Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 et 2 ou l'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

5 - Les compositions selon la revendication 4, contenant des excipients appropriés et des véhicules galéniques permettant l'administration par voie orale, injectable, locale ou rectale.