

**CETTE PAGE ANNULE ET REMPLACE LA PRECEDENTE**

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 02.12.94.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT — FR.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 07.06.96 Bulletin 96/23.

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 :

⑦2 Inventeur(s) : PATOISEAU JEAN FRANCOIS, FAURE CHRISTIAN, DUPONT PASSELAIGUE ELISABETH, COURET FRANCOISE et KOEK WOUTER.

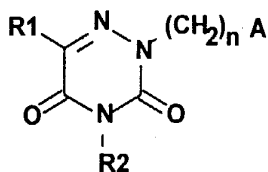
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : REGIMBEAU.

⑤4 NOUVEAUX DERIVES DE 3,5-DIOXO-(2H,4H)-1,2,4-TRIAZINES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENT.

⑤7 L'invention concerne de nouveaux dérivés de la 3,5-dioxo-(2H, 4H)-triazine de formule générale I,

les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif au moins un des composés de formule générale I.



dans laquelle

- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène, un radical alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényl alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou phényle, le noyau phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hydroxyle, trifluorométhyle ou halogène,

- R<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou un radical alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

- n peut prendre les valeurs entières de 2 à 6.

- A représente un groupement de type aryl pipérazino ou benzodioxanylméthylamino ou pyridodioxanylméthylamino.

Elle concerne également leur procédé de préparation et



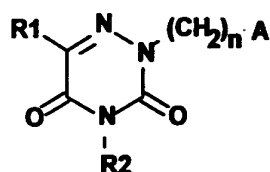
La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la 3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fonctionnalisés en 2, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Dans le cadre de la recherche de nouveaux médicaments anxiolytiques à profil non benzodiazépiniques, la découverte et le développement de la buspiron ont suscité un nombre important de travaux. De multiples observations permettent d'associer un dysfonctionnement du système sérotoninergique à certaines pathologies psychiatriques telles que l'anxiété ou la dépression (M. Hamon, H. Gozlan, Médecine/Sciences 1993, 9, 21-30). Ainsi, ces dernières années de nombreux composés présentant une affinité vis-à-vis des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> ont été revendiqués pour leur intérêt en thérapeutique humaine et plus particulièrement pour leur activité anxiolytique (J. Peergaard et al, current opinion in therapeutic patents, Janvier 1993, 101-128).

Des dérivés de la 3,5-dioxo-6-amino-(2H, 4H)-1,2,4-triazine ont été revendiqués par la demanderesse pour leur application en thérapeutique humaine (FR dépôt n° 93.08259/06.07.93).

Les composés de la présente invention se caractérisent par leur structure originale, leur puissante affinité vis-à-vis du récepteur 5HT<sub>1A</sub> et leur profil pharmacologique.

Les composés de l'invention correspondent à la formule I,



25

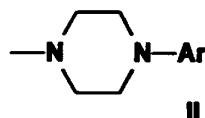
dans laquelle

- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène, un radical alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényl alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou phényle, le noyau phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hydroxyle, trifluorométhyle ou halogène,

30

- R<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou un radical alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

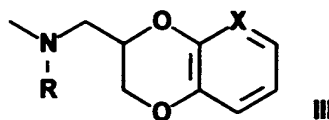
- n peut prendre les valeurs entières de 2 à 6,
- A représente un groupement de type  
. aryl piperazino II



5

le groupement Ar représentant lui même une structure aromatique telle que phényle, naphthyle, pyrimidyle, pyridyle, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hydroxy, tri-  
10 fluorométhyle ou halogène,

- . benzodioxanyl méthylamino ou pyridodioxanyl méthyl amino III



15 dans lequel R représente l'hydrogène ou un groupement alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> et X représente un atome d'azote ou de carbone.

En outre, l'invention couvre les sels de composés de formule générale I avec les acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que les différents énan-  
tiomères dans le cas de composés possédant un carbone asymétrique.

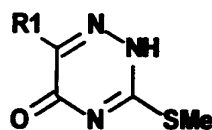
20 Les composés de l'invention peuvent être obtenus selon deux voies de synthèse différentes.

#### . Méthode A.

25 Elle est caractérisée en ce que :

1 - l'on traite un composé de formule générale IV

3



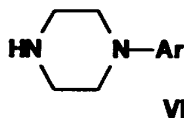
IV

dans laquelle  $R_1$  est tel que défini dans la formule I avec un dérivé di-halogéné de formule V

5  $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n\text{-Hal}'$  V

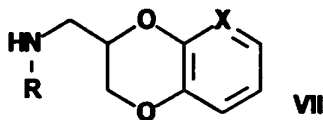
dans laquelle n est tel que défini dans la formule I et Hal et Hal' représentent un halogène, de préférence respectivement le chlore pour Hal et le brome pour Hal'. La réaction est conduite dans le diméthyl formamide en présence d'hy-  
10 drure de sodium.

2 - Après hydrolyse acide, on traite par un dérivé de formule VI ou VII



VI

15



VII

dans lesquels Ar, R et X sont tels que définis dans les formules I, II et  
III.

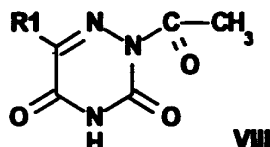
20 La réaction est effectuée par chauffage dans le toluène ou le xylène ou dans le butanol en présence de triéthylamine.

3 - On traite optionnellement par un dérivé  $R_2Y$  dans lequel  $R_2$  est tel que défini dans la formule I et Y représentant le chlore, le brome ou l'iode, dans le  
25 diméthyl formamide en présence d'hydrure de sodium.

**. Méthode B.**

Elle est caractérisée en ce que :

- 5                    1 - On traite un composé de formule VIII :



- 10                    dans lequel R<sub>1</sub> est tel que défini dans la formule I par un halogénure d'alcoyle R<sub>2</sub>Y, dans le diméthyl formamide en présence d'hydrure de sodium.

2 - On désacétyle en milieu acide tel que l'acide paratoluène sulfonique dans l'éthanol.

- 15                    3 - On traite par un composé dihalogéné V tel que défini précédemment, dans le diméthyl formamide en présence d'hydrure de sodium, puis par un dérivé VI ou VII, tels que définis précédemment.

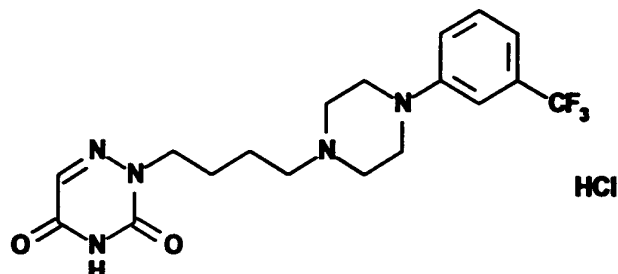
20                    Les composés intermédiaires et finaux peuvent être, si on le désire, purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi, l'extraction, la filtration, la chromatographie sur gel de silice, la cristallisation.

Les matières premières utilisées dans les procédés décrits ci-dessus sont commerciaux ou aisément accessibles à l'homme de métier selon des procédés décrits dans la littérature.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

- 25                    Les analyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les structures des composés obtenus selon l'invention.

**Exemple 1** : 2-[4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl]-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2, 4-triazine chlorhydrate **1** (méthode A).



5

**a) 2-(4-chloro butyl)-3-méthylthio-5-oxo-(2H)-1,2,4-triazine **1a**.**

A une suspension d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile de paraf-  
fine (3,52 g ; 0,088 mole) dans le DMF (40 ml), est ajoutée goutte à goutte une  
10 solution de

3-méthylthio-5-oxo-(2H)-1,2,4 triazine (11,45 g ; 0,08 mole) dans le  
DMF (100 ml). Après une heure d'agitation à température ambiante, on ajoute le  
1-bromo-4-  
méthylthio-5-oxo-(2H)-1,2,4 triazine (11,45 g ; 0,08 mole) dans le DMF (100  
15 ml).

Après une heure d'agitation à température ambiante, on ajoute le 1-  
bromo-4 chlorobutane (15 g ; 0,088 mole) et maintien une nuit sous agitation.  
Après concentration à sec sous vide le résidu est repris par l'eau (20 ml) et extrait  
au chlorure de méthylène (2 x 50 ml). Les phases organiques sont séchées  
20 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et concentrées à sec sous vide pour donner le composé **1a** sous forme  
d'une huile brune (12,4 g).

CCM : gel de silice 60F254 Merck

Toluène - dioxane - triéthylamine 80 - 15 - 5

R<sub>f</sub> = 0,33

25

**b) 2-(4-chlorobutyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine **1b**.**

Le composé **1a** (16 g) est chauffé dans l'acide chlorhydrique 2N (80  
ml) à 100°C pendant 30 minutes. Après refroidissement, le mélange est extrait au

chlorure de méthylène (2 x 50 ml). Les phases organiques sont séchées ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), évaporées à sec sous vide puis reprises par l'éther éthylique bouillant (100 ml). Après concentration sous vide et empatage au toluène, on obtient par filtration et séchage à  $60^\circ\text{C}$  sous vide, le composé 1b (2,62 g)

5                    F =  $93^\circ\text{C}$   
                      CCM : gel de silice 60F254 Merck  
                       $\text{CHCl}_3$  - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0,35.

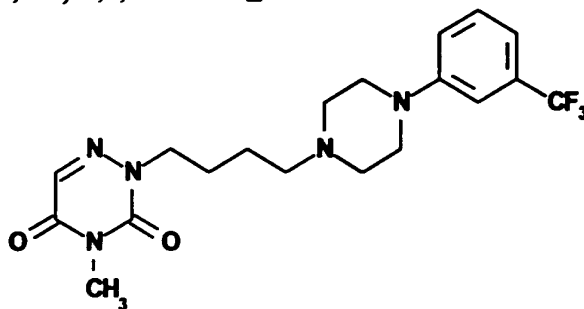
                     c)      2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-  
 10    (2H,4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate 1.

                     Le composé 1b (6,67 g ; 0,033 mole) et la 4-(3-trifluorométhylphényl) pipérazine (15,3 g ; 0,066 mole) sont chauffés à sec pendant 7 heures à  $120 - 130^\circ\text{C}$ . On ajoute du xylène (40 ml) et on chauffe une heure  
 15 supplémentaire à reflux. Après refroidissement et concentration à sec sous vide, le résidu est repris dans l'eau (30 ml) et dans l'éther éthylique (2 x 100 ml). Les phases organiques sont séchées ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et concentrées à sec sous vide. L'huile obtenue est reprise par l'éther éthylique (50 ml) puis additionnée goutte à goutte d'acide chlorhydrique dans l'éther éthylique (20 ml). On essore un solide  
 20 qui est cristallisé dans l'éthanol (50 ml). Après filtration, lavage à l'éther éthylique et séchage sous vide à  $80^\circ\text{C}$ , on obtient le composé 1 (3,77 g).

                     F =  $200^\circ\text{C}$   
                      CCM : gel de silice 60F254 Merck  
                       $\text{CHCl}_3$  - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0,27.

25

Exemple 2 : 4-méthyl-2-(4-(4(3-trifluorométhylphényl)-pipérazino)-butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 2.



A une suspension d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile de paraffine (0,77 g ; 0,019 mole) dans le DMF (50 ml) on ajoute goutte à goutte le composé 1 (3,77 g ; 0,009 mole) puis après 2 heures d'agitation à température ambiante  
5 l'iodométhane (1,4 g ; 0,01 mole). Après une nuit à température ambiante, le mélange est concentré à sec sous vide puis le résidu repris par l'eau (100 ml) et extrait à l'éther éthylique (2 x 50 ml). Les phases organiques séchées ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) sont concentrées à sec sous vide pour fournir une huile qui cristallise lentement.

10 Après recristallisation dans le 2-propanol et séchage sous vide à 60°C, on obtient le composé 2 (2 g).

F = 77°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

$\text{CHCl}_3$  - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0,52

15

**Exemple 3** : 4-méthyl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)-butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate 3.

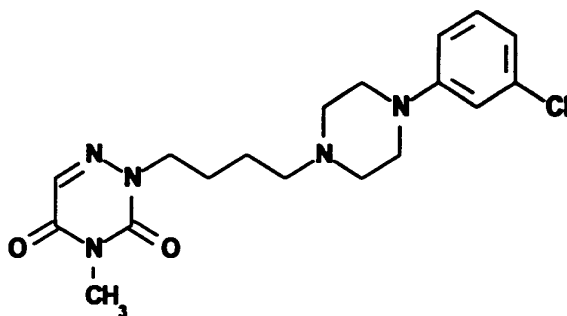
Le composé 2 (1,9 g) repris dans l'éther éthylique (40 ml) est additionné d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther éthylique. Le précipité blanc obtenu est, après filtration, recristallisé dans l'éthanol (60 ml) et séché sous vide à 80°C pour donner le composé 3 (1,5 g).  
20

F = 225°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

25  $\text{CHCl}_3$  - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0,52

**Exemple 4** : 4-méthyl-2-(4-(4-(3-chlorophényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 4 (méthode B).



a) 2-acétyl-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine **4a**.

- 5 L'azauracile (50 g) est traité pendant 80 minutes au reflux de l'anhydride acétique (300 ml). Après refroidissement, et concentration à sec sous vide, on obtient par empilage au toluène (300 ml) le composé **4a** (62,2 g).
- F = 148°C
- CCM : gel de silice 60F254
- 10 CHCl<sub>3</sub> - MeOH 90 - 10 ; R<sub>f</sub> = 0,38

b) 4-méthyl-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine **4b**.

- A une suspension d'hydruure de sodium à 60 % (0,44 g ; 0,011 mole) dans le DMF (25 ml), est ajouté le composé **4a** (1,55 g ; 0,01 mole). Après 1
- 15 heure sous agitation à température ambiante, on ajoute l'iodométhane (1,56 g ; 0,011 mole) et maintient une nuit sous agitation. Après concentration à sec sous vide, le résidu est repris par l'éthanol et l'acide p. toluène sulfonique (0,2 g) puis chauffé 2 heures au reflux. Après concentration à sec sous vide et reprise par l'eau
- 20 (5 ml), on extrait au chlorure de méthylène, on sèche les phases organiques (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et on concentre à sec sous vide. Après recristallisation dans le toluène (7 ml) et séchage à 50°C, on obtient le composé **4b** (0,74 g).

- F = 173°C
- CCM : gel de silice 60F254 Merck
- 25 CHCl<sub>3</sub> - MeOH 95 - 5 ; R<sub>f</sub> = 0,49

c) 4-méthyl-2-(4-chlorobutyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 4c.

A une suspension d'hydruure de sodium à 60 % (2,46 g ; 0,062 mole) dans le DMF (25 ml) on ajoute le composé 4b (7,11 g ; 0,056 mole) dans le  
 5 DMF (70 ml). Après agitation 2 heures à température ambiante, on ajoute le 1-bromo-4-chlorobutane (10,55 g ; 0,062 mole) et on laisse une nuit sous agitation. Après concentration à sec sous vide le résidu est repris à l'eau (15 ml) et extrait à l'éther éthylique (2 x 50 ml). Les phases organiques séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et concentrées à sec sous vide conduisent au composé huileux 4c.

10 CCM : gel de silice 60F254 Merck  
 Toluène - Acétate d'éthyle 70 - 30 ; R<sub>f</sub> = 0,47

d) 4-méthyl-2-(4-(4-(3-chlorophényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 4.

15 Le composé 4c (5,5 g ; 0,025 mole) et la 4-(3-chlorophényl)pipérazine (9,83 g ; 0,05 mole) sont chauffés pendant 3 heures au reflux du butanol (150 ml) en présence de triéthylamine (10 ml). Le mélange est concentré à sec sous vide, repris à l'eau puis extrait à l'éther éthylique (2 x 50 ml).  
 20 Les phases organiques séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) sont concentrées à sec sous vide pour donner une huile qui cristallise dans l'éther isopropylique (70 ml). Après recristallisation dans le 2-propanol et séchage sous vide à 40°C, on obtient le composé 4 (4,24 g).

F = 60 - 62°C  
 25 CCM : gel de silice 60F254 Merck  
 CHCl<sub>3</sub> - MeOH 95 - 5 ; R<sub>f</sub> = 0,41

Exemple 5 : 4-méthyl-2-(4-(4-(3-chlorophényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate 5.

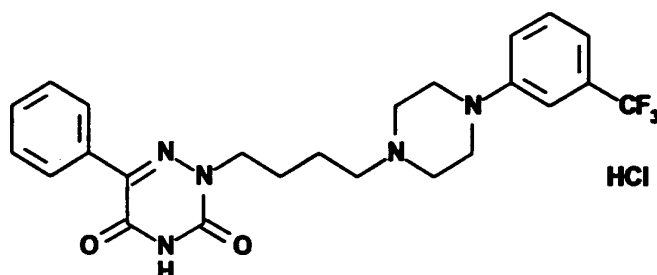
30 Le composé 4 (2,5 g) est repris dans l'éthanol (50 ml) et additionné d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol. Après filtration, le précipité est empâté dans l'éthanol bouillant (50 ml), essoré, lavé à l'éther éthylique et séché sous vide à 80°C pour donner le 5 (2,68 g).

F = 239°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl<sub>3</sub> - MeOH 95 - 5 ; R<sub>f</sub> = 0,43

- 5            **Exemple 6** : 6-phényl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)-butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate **6**.



- 10            Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1, en utilisant au stade a) la 3-méthylthio-5-oxo-6-phényl-(2H)-1,2,4-triazine.

F = 100°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl<sub>3</sub> - MeOH 95 - 5 ; R<sub>f</sub> = 0,42

15

- Exemple 7** : 4-méthyl-6-phényl-2-(4-(4-(3 trifluorométhylphényl)-pipérazino)-butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate **7**.

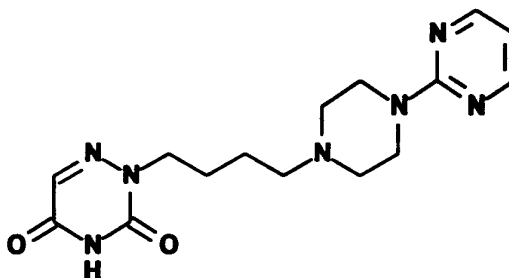
- 20            Ce composé est préparé à partir du composé **6** selon les procédés décrits aux exemples 2 et 3.

F = 89°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

Toluène - Dioxane - Triéthylamine 80 - 15 - 5 ; R<sub>f</sub> = 0,49

- 25            **Exemple 8** : 2-[4-(4-pyrimidin-2- yl pipérazino)butyl]-3-5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine **8**.



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1, en utilisant au stade c) la 4-pyrimidin-2-yl pipérazine.

5

F = 139°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl<sub>3</sub> - MeOH 90 - 10 ; R<sub>f</sub> = 0,29

**Exemple 9** : 4-méthyl-2-(4-(4-pyrimidin-2-yl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine **9**.

10

Ce composé est préparé à partir du composé **8** selon le procédé décrit à l'exemple 2.

F = 93°C

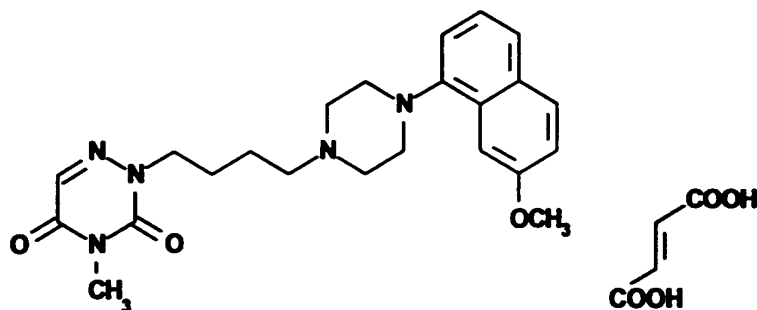
15

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl<sub>3</sub> - MeOH 95 - 5 R<sub>f</sub> = 0,40

**Exemple 10** : 4-méthyl-2-(4-(4-(7-méthoxynaphtalène-1-yl) piperazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate **10**.

20



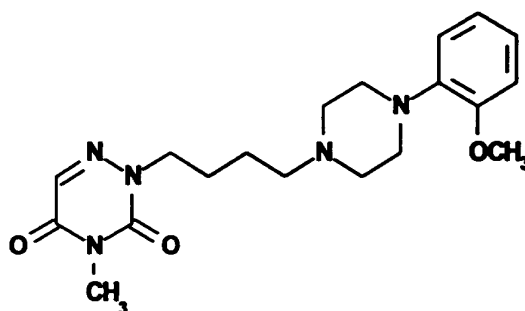
Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade d) la 4-(7-méthoxy-1-naphtyl) pipérazine et en salifiant par l'acide fumarique.

F = 172°C

5 CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH 90 - 10 ; R<sub>f</sub> = 0,68

**Exemple 11** : 4-méthyl-2-(4-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine 11.



10

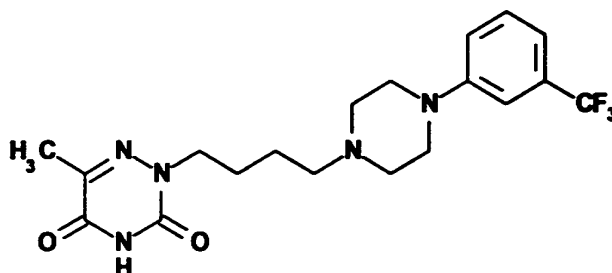
Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade a) la 4-(2-méthoxyphényl)pipérazine.

F = 72 - 74°C

15 CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl<sub>3</sub> - MeOH 95 - 5 ; R<sub>f</sub> = 0,31

**Exemple 12** : 6-méthyl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)-butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 12.



20

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1, en utilisant au stade a) la 3-méthylthio-6-méthyl-5-oxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine.

F = 123°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl<sub>3</sub> - MeOH 95 - 5 ; R<sub>f</sub> = 0,30

5            Exemple 13 : 4,6-diméthyl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)-  
pipérazino)-butyl)-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate 13.

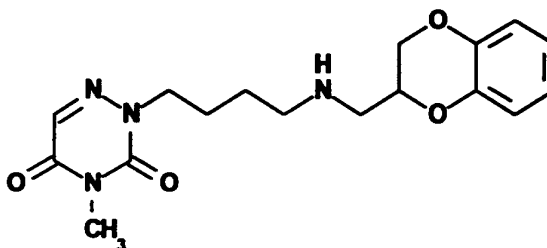
Ce composé est préparé à partir du dérivé 12 selon les procédés décrits  
aux exemples 2 et 3.

10            F = 208°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl<sub>3</sub> - MeOH 95 - 5 ; R<sub>f</sub> = 0,66

15            Exemple 14 : 4-méthyl-2-(4-(1,4-benzodioxane-2-yl méthylami-  
no)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 14.



20            Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utili-  
sant au stade d) la 1,4-benzodioxan-2-yl méthylamine.

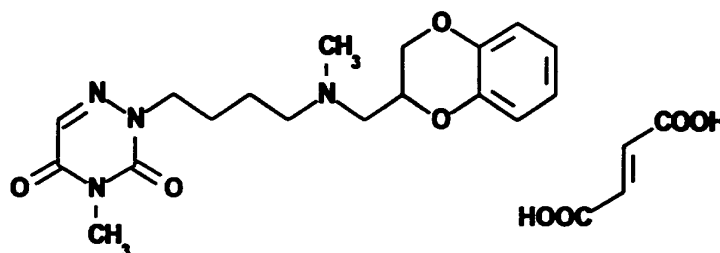
F = 70 - 72°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl<sub>3</sub> - MeOH 95 - 5 ; R<sub>f</sub> = 0,31

25            Exemple 15 : 4-méthyl-2-(4-(N-méthyl, 1,4-benzodioxan-2-yl méthy-  
lamino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate 15.

14



Le composé 14 (1,8 g) dans l'acide formique (48 ml) est traité par le formaldéhyde à 37 % (50 ml) à 100°C pendant 10 heures. Après concentration à sec sous vide, le résidu est repris à l'eau, alcalinisé à pH 11 et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 200 ml). Les phases organiques séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) sont concentrées à sec sous vide et purifiées

par flash chromatographie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 95 - 5).

On obtient par salification à l'acide fumarique le composé 15 (0,18 g).

10

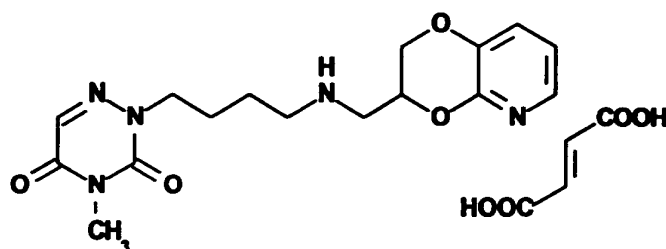
F = 135°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH 95 - 5 ; R<sub>f</sub> = 0,36

**Exemple 16 :** 4-méthyl-2-(4-(2,3-dihydro-1,4-dioxino-[2,3-b]-pyridin-2-yl méthylamino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate 16.

15



20

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade d) le 2,3-dihydro-1,4-dioxino-[2,3-b]-pyridin-2-yl méthylamine.

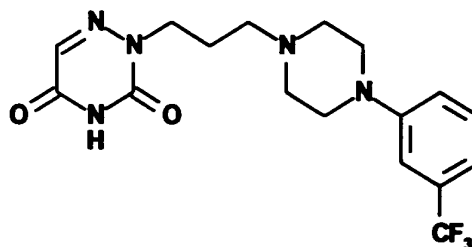
F = 147 - 148°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH - NH<sub>4</sub>OH 90 - 9 - 1 ; R<sub>f</sub> = 0,40

25

**Exemple 17** : 2-(3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 17.



5

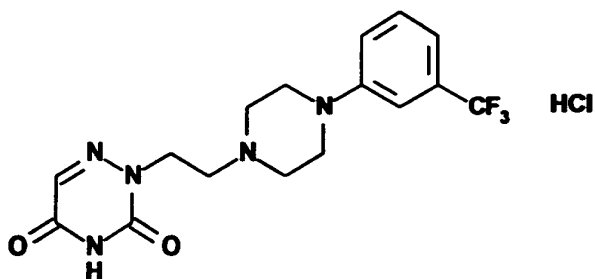
Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade 1a) le 1-bromo-3-chloropropane.

F = 140°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

10 CHCl<sub>3</sub> - MeOH 95 - 5 ; R<sub>f</sub> = 0,21

**Exemple 18** : 2-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)éthyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate 18.



15

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade 1a) le 1-bromo-2-chloro éthane.

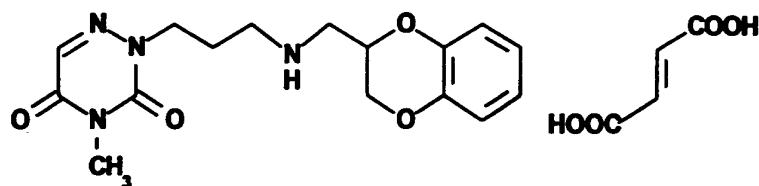
F = 250°C

20 CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl<sub>3</sub> - MeOH 95 - 5 ; R<sub>f</sub> = 0,32

**Exemple 19** : 4-méthyl-2-(3-(1,4-benzodioxan-2-yl méthylamino)-propyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate.

16



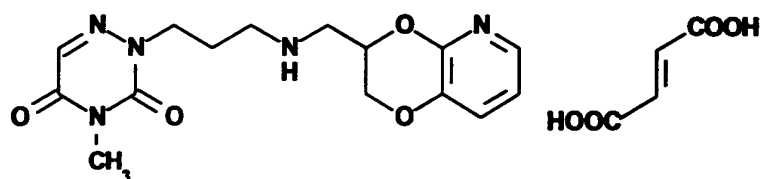
Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade 4c) le 1-bromo-3-chloropropane et au stade 4d) la 1,4-benzodioxan-2-yl méthylamine.

F = 161°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH 90 - 20 ; R<sub>f</sub> = 0,63

10 **Exemple 20** : 4-méthyl-2-(3-(2,3-dihydro-1,4-dioxino-[2,3-b]-pyridin-2-yl)propyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate **20**.



15

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade 4c) le 1-bromo-3-chloropropane et au stade 4d) la 2,3-dihydro-1,4-dioxino-[2,3-b]-pyridin-2-yl méthylamine.

F = 156°C

20 CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH 90 - 10 ; R<sub>f</sub> = 0,45

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

Ainsi, ils ont fait l'objet d'une étude portant sur leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques du type 5-HT<sub>1A</sub>.

L'étude de la liaison au récepteur 5-HT<sub>1A</sub> est réalisée comme décrit par Sleight et Peroutka (*Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 343, 106-116, 1991). Pour ces expérimentations, des cortex cérébraux de rat sont utilisés. Le cerveau est disséqué et le cortex est homogénéisé dans 20 volumes de tampon  
5 Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 25°C) maintenu à 4°C. L'homogénat est centrifugé à 39000 x g pendant 10 minutes, le culot de centrifugation est mis en suspension dans le même volume de tampon et centrifugé à nouveau. Après une nouvelle mise en suspension dans les mêmes conditions, l'homogénat est incubé pendant 10 minutes à 37°C puis centrifugé à nouveau. Le culot final est mis en suspension  
10 dans 80 volumes de tampon de réaction contenant : pargyline (10<sup>-5</sup>M), CaCl<sub>2</sub> (4 mM) et acide ascorbique (0,1 %) dans du Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 25°C). La concentration finale de tissu dans le milieu d'incubation est 10 mg/tube.

Dans les expériences de saturation, les tubes de réaction contiennent 0,1 ml de différentes concentrations (comprises entre 0,06 et 8 nM) de [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT , 0,1 ml de tampon de réaction ou de 5-HT (10<sup>-5</sup>M, pour déterminer la liaison non-spécifique) et 0,8 ml de tissu.  
15

Les expériences de déplacement sont réalisées comme décrit par Sleight et Peroutka (*Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 343, 106-116, 1991). Toutes les dilutions de produits à étudier sont réalisées dans le tampon de  
20 réaction. Les tubes de réaction contiennent 0,1 ml de [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT (0,2 nM), 0,1 ml de produit à tester 6-7 concentrations (dilutions successives au 1/10) et 0,8 ml de tissu). Si l'affinité présumée des produits se situe dans le domaine nanomolaire, la plus faible concentration testée est 10<sup>-11</sup> M, si le produit a une affinité présumée faible, la plus forte concentration testée est 10<sup>-4</sup>M. Les tubes de réaction  
25 sont incubés à 23°C pendant 30 minutes puis rapidement filtrés sous vide sur filtres Whatman GF/B, les tubes sont rincés avec 2 x 5 ml de tampon Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 25°C). La radioactivité recueillie sur le filtre est analysée en scintillation liquide en ajoutant 4 ml de liquide scintillant (Emulsifer Safe, Packard). Toutes les expériences sont réalisées en triple et répétées au moins 3  
30 fois.

La constante de dissociation (K<sub>D</sub>) et le nombre maximum de sites de liaison (B<sub>max</sub>) pour le radioligand sont estimés à partir des expériences de saturation en utilisant le programme de régression non-linéaire EBDA/LIGAND. Cette méthode admet que la valeur du coefficient de Hill n'est pas différente de l'unité.

Les données des expériences de déplacement sont analysées respectivement avec les modèles un site et deux sites et le F calculé permet de déterminer si le modèle deux sites est plus représentatif des données obtenues que le modèle un site. Les valeurs de pKi sont données sous forme de moyenne  $\pm$  SEM de 3 à 5 expériences.

Le tableau 1 donne, à titre d'exemple, les pKi 5-HT<sub>1A</sub> pour certains dérivés de l'invention, par rapport à la Buspirone.

10

Tableau 1 : affinité pour le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>

| Composé n° | pKi   |
|------------|-------|
| 1          | 9.26  |
| 3          | 9.62  |
| 4          | 9.57  |
| 9          | 8.34  |
| 10         | 10.49 |
| 11         | 9.88  |
| 12         | 8.19  |
| 13         | 8.58  |
| 14         | 9.57  |
| 15         | 8.55  |
| 16         | 9.36  |
| Buspirone  | 7.65  |

Les résultats des essais montrent que les composés de formule générale 1 possèdent une haute affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT<sub>1A</sub>.

15

L'activité centrale des composés de l'invention a été évaluée par leur capacité de provoquer le syndrome 5-HT, qui est caractérisé par une flexion et une extension alternées des pattes avant (reciprocal fore-paw treading : FPT), la rétraction de la lèvre inférieure (lower-lip retraction : LLR) et par une posture où la surface ventrale de l'animal est en contact avec le sol de la cage avec les pattes arrières étendues (flat body posture : FBP).

Les expériences de l'évaluation du syndrome 5-HT sont réalisées chez le rat mâle (Sprague Dawley) selon la méthode décrite par F.C COLPAERT et al (Drug Dev. Res., 26, 21-48 ; 1992).

Le tableau 2 donne, à titre d'exemple, les doses actives (ED<sub>50</sub>) pour certains dérivés de l'invention par rapport à un produit de référence, la Buspirone.

**Tableau 2 : Syndrome 5-HT**

| Composé n° | ED <sub>50</sub> : mg/kg ip |       |      |
|------------|-----------------------------|-------|------|
|            | FBP                         | LLR   | FPT  |
| 3          | 0.31                        | 0.08  | 0.31 |
| 9          | 0.08                        | 0.08  | 0.31 |
| 10         | 0.02                        | 0.005 | 0.02 |
| Buspirone  | 5.0                         | 1.25  | > 40 |

Les résultats des essais montrent que les composés de formule générale I possèdent, *in vitro*, une haute affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT<sub>1A</sub>. *In vivo*, ils montrent une activité agoniste au niveau de ces récepteurs.

5 Les composés de l'invention peuvent donc être utiles pour le traitement de l'anxiété, la dépression, la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer, les troubles de sommeil, pour la régularisation de la prise de nourriture, pour la régularisation de la sécrétion gastrique, et pour le traitement des désordres vasculaires, cardiovasculaires et cérébrovasculaires tels que l'hypertension ou la migraine.

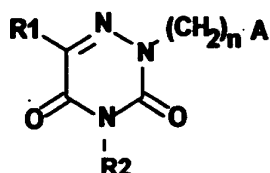
10 Les préparations pharmaceutiques contenant ces principes actifs peuvent être mises en forme pour l'administration par voie orale, rectale ou parentérale, par exemple sous la forme de capsules, comprimés, granulés, gélules, solutés liquides, sirops ou suspensions buvables, et contenir les excipients appropriés.

15 Il est également possible d'y associer d'autres principes actifs pharmaceutiquement et thérapeutiquement acceptables.

**REVENDICATIONS :**

1) Nouveaux dérivés de 3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine correspondant à la formule I.

5



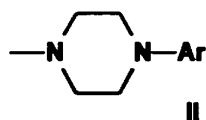
dans laquelle

10

- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène, un radical alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényl alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou phényle, le noyau phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hydroxyle, trifluorométhyle ou halogène,

15

- R<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou un radical alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- n peut prendre les valeurs entières de 2 à 6.
- A représente un groupement de type  
. aryl piperazino II

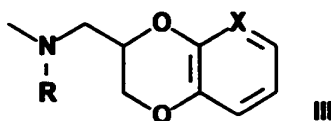


20

le groupement Ar représentant lui même une structure aromatique telle que phényle, naphthyle, pyrimidyle, pyridyle, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hydroxy, trifluorométhyle ou halogène,

25

- . benzodioxanyl méthylamino ou pyridodioxanyl méthyl amino III



dans lequel R représente l'hydrogène ou un groupement alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> et X représente un atome d'azote ou de carbone ainsi que les sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, et les différents énantiomères dans le cas de composés possédant un carbone asymétrique.

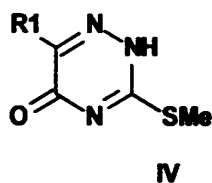
2) Composés de formule générale I selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'ils sont choisis parmi :

- 10 2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine, chlorhydrate,  
4-méthyl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,  
4-méthyl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate,
- 15 1,2,4-triazine chlorhydrate,  
4-méthyl-2-(4-(4-(3-chlorophényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,  
6-phényl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate,
- 20 4-méthyl-6-phényl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate,  
2-(4-(4-(2-pyrimidinyl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,  
4-méthyl-2-(4-(4-(2-pyrimidinyl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 25 4-méthyl-2-(4-(4-(7-méthoxy-1-naphtyl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate,  
4-méthyl-2-(4-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 30 6-méthyl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,  
4,6-diméthyl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate,

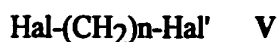
- 4-méthyl-2-(4-(1,4-benzodioxan-2-yl méthylamino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,  
 4-méthyl-2-(4-(N-méthyl N-1,4-benzodioxan-2 yl méthylamino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate,  
 5 4-méthyl-2-(4-(2,3-dihydro-1,4-dioxino-[2,3-b]-pyridin-2-yl méthylamino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate,  
 2-(3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine.  
 2-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)éthyl)-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine  
 10 chlorhydrate,  
 4-méthyl-2-(3-(1,4-benzodioxan-2-yl méthylamino)propyl)-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate,  
 4-méthyl-2-(3-(2,3-dihydro-1,4-dioxino [2,3-b] pyridin-2-yl méthylamino)propyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate,  
 15

3) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2 caractérisé :

- 20 a) en ce que l'on traite un composé de formule générale IV :

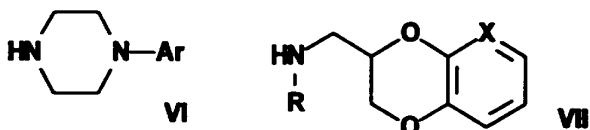


- 25 dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini dans la revendication 1 avec un dérivé dihalogéné V,



- 30 dans laquelle n est tel que défini dans la revendication 1 et Hal et Hal' représentent un halogène de préférence respectivement le chlore pour Hal et le brome pour Hal',

b) en ce que, après hydrolyse acide, on condense un dérivé de formule VI ou VII :



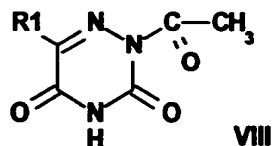
dans lesquels Ar, X et R sont tels que définis dans la revendication

1,

10 c) en ce que l'on alcoyle ( $R_2 \neq H$ ) par un dérivé  $R_2Y$  dans lequel  $R_2$  est tel que défini dans la revendication 1 et Y représente le chlore, le brome ou l'iode.

15 4) Procédé de préparation de composés chimiques selon les revendications 1, 2 et 3, caractérisé :

a) en ce que l'on traite un composé de formule VIII :



dans lequel  $R_1$  est tel que défini dans la revendication 1 par un halogénure d'alcoyle  $R_2Y$  dans lequel  $R_2$  et Y sont tels que définis aux revendications 1 et 3,

25

b) en ce que l'on désacétyle un milieu acide puis condense un composé dihalogéné V, puis un dérivé VI ou VII, les composés V, VI et VII étant tels que définis à la revendication 3.

5) A titre de médicaments, les composés définis selon l'une des revendications 1 ou 2.

5 6) Médicaments selon la revendication 5, utilisables dans le traitement des maladies nécessitant des agonistes de récepteurs 5HT<sub>1A</sub> ou pour le traitement de l'anxiété, la dépression, la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer, les troubles du sommeil, la régularisation de prise de nourriture, la régularisation de la sécrétion gastrique, le traitement des désordres vasculaires, cardiovasculaires et cérébrovasculaires.

10

7) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé défini selon l'une des revendications 1 et 2.

15 8) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé défini selon l'une des revendications 1 et 2 en association avec tout excipient approprié.

20 9) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé défini selon l'une des revendications 1 et 2 associé à un autre principe actif.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 509681  
FR 9414544

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                 | Revendications<br>concernées<br>de la demande<br>examinée |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Catégorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes              |                                                           |
| E<br>D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | WO-A-95 01965 (PIERRE FABRE MEDICAMENT)<br>* le document en entier *<br>& FR-A-2 707 294<br>--- | 1,5                                                       |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | EP-A-0 559 285 (AKZO N.V)<br>* page 2 - page 3, ligne 5 *<br>---                                | 1,5                                                       |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | EP-A-0 527 081 (PIERRE FABRE MEDICAMENT)<br>* page 2 - page 3, ligne 17 *<br>---                | 1,5                                                       |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | EP-A-0 512 755 (JOHN WYETH & BROTHER<br>LIMITED)<br>* page 2 *                                  | 1,5                                                       |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | US-A-5 036 070 (MAGID A.ABOU-GHARBIA)<br>* le document en entier *<br>-----                     | 1,5                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                 | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHES (art. CL. 6)            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                 | C07D                                                      |
| Date d'achèvement de la recherche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                 | Examineur                                                 |
| 3 Août 1995                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                 | Kyriakakou, G                                             |
| <p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br/>A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général<br/>O : divulgation non-écrite<br/>P : document intercalaire</p> <p>T : théorie en principe à la base de l'invention<br/>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.<br/>D : cité dans la demande<br/>L : cité pour d'autres raisons<br/>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p> |                                                                                                 |                                                           |