CH 633 541 A5

(19) CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.³: C 07 D 253/06
A 61 K 31/53

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

(12) **FASCICULE DU BREVET** A5

(11) **633 541**

(21) Numéro de la demande: 5296/78

(22) Date de dépôt: 16.05.1978

(30) Priorité(s): 17.05.1977 US 797676
19.04.1978 US 897803

(24) Brevet délivré le: 15.12.1982

(45) Fascicule du brevet publié le: 15.12.1982

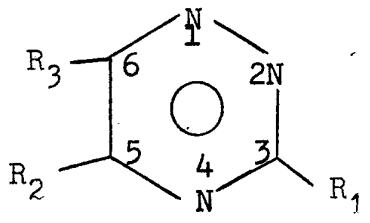
(73) Titulaire(s):
Diamond Shamrock Corporation, Cleveland/OH (US)

(72) Inventeur(s):
James Michael Gullo, Perry/OH (US)
William Paul Heilman, Chagrin Falls/OH (US)
Robert John Wayner, Fairport Harbor/OH (US)
Robert Eugene Moser, Mentor/OH (US)

(74) Mandataire:
Kirker & Cie, Genève

(54) Triazines-1,2,4 substituées, actives pharmacologiquement et médicaments contenant ces triazines.

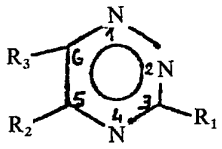
(57) Les nouvelles triazines substituées de formule I, dont les symboles sont définis dans la revendication I, possèdent des propriétés pharmacologiques telles que des effets anti-inflammatoires, analgésiques, anti-pyrétiques, hypotensifs et agissent sur les système nerveux central.



(I)

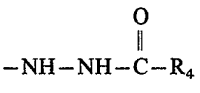
REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale (I)



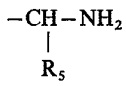
(I)

dans laquelle R_1 est un radical hydrazino, alkylhydrazino en C_1-C_4, un radical de formule (II)



(II)

dans laquelle R_4 est un radical alkyle en C_1-C_8, alcényle en C_1-C_8, haloalkyle en C_1-C_8, haloalcényle en C_1-C_8, cycloalkyle en C_6-C_{10} ou un radical de formule (III)



(III)

dans laquelle R_5 est H, un radical alkyle en C_1-C_4 ou benzyle ou un dérivé N-aminocarbobenzyloxy de ce radical, ou R_1 est un radical hydroxyalkylamino en C_1-C_4, N-(alkyl en C_1-C_2) N-(hydroxyalkyl en C_1-C_4) amino, alkyle en C_1-C_4, alcoxy en C_1-C_{10}, aryloxy en C_6-C_{10}, cycloalcoxy en C_3-C_6, phénylalcoxy, allyloxy, halophénoxy, alkyl en C_1-C_4-phénoxy, alcoxy en C_1-C_4-phénoxy, alkylthio en C_1-C_{10}, cycloalkylthio, alkylsulfinyle en C_1-C_4, alkylsulfonyle en C_1-C_4, phényl(alkyl en C_1-C_4)-thio ou diméthylpyrrolidyle;

R_2 est l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_4, cycloalkyle en C_3-C_6, adamantyle, furyle, thiényle, benzofuryle, indolyle, pyridyle, halothiényle, phényle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi le groupe formé par les radicaux halo, alkyle en C_1-C_6, haloalkyle en C_1-C_6, alcoxy en C_1-C_6, acétamido, benzyloxy, diphénylméthyle, morpholino, méthylènedioxy et nitro;

R_3 est l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6, pyridyle, furyle, phényle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi dans le groupe formé par les radicaux halo, alkyle en C_1-C_6, alcoxy en C_1-C_6, méthylènedioxy et acétamido, avec la condition que, quand R_2 est l'hydrogène, R_3 est aussi l'hydrogène, quand R_1 est un alcoxy, alkylthio, cycloalkylthio, cycloalcoxy, phénylalcoxy ou hydroxyalkylamino comme défini ci-dessus, R_2 et R_3 ne peuvent pas être ensemble un halophényle, alkyl en C_1-C_3 phényle ou alcoxy en C_1-C_3 phényle; quand R_1 est un hydrazino, méthylthio, méthoxy ou éthoxy, R_2 est différent d'un phényle et R_2 et R_3 ne peuvent pas être ensemble un méthyle; quand R_1 est un hydrazino ou alkyl en C_1-C_4 hydrazino, R_2 est différent d'un alkyle en C_1-C_4; et leurs sels.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que R_1 est un radical hydrazino, méthylhydrazino, haloacétylhydrazino, alcoxy en C_1-C_3, allyloxy, alkylthio en C_1-C_3 ou benzylthio; R_2 est un radical cycloalkyle en C_3-C_6, thiényle, furyle, pyridyle, indolyle, phényle, métahalophényle, méthoxyphényle, diméthoxyphényle ou trifluorométhylphényle; et R_3 est l'hydrogène, un alkyle en C_1-C_4, pyridyle ou furyle.

3. Composé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que R_3 est l'hydrogène.

4. Composés selon la revendication 2 choisis parmi le groupe formé par l'acétylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, propionylhydrazino-3 (chloro-4' phényl)-5 triazine-1,2,4, méthylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, acétylhydrazino-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4, méthylhydrazino-3 bis(chloro-4' phényl)-5,6 triazine-1,2,4, trifluoroacétylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, méthoxy-3 t-butyl-5 triazine-1,2,4, méthoxy-3 (trifluorométhyl-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, méthoxy-3 dipyridyl-5,6 triazine-1,2,4, méthylthio-3 t-butyl-5 triazine-1,2,4, méthylthio-3 (furyl-2')-5 triazine-1,2,4, méthylthio-3 (thiényl-2')-5 triazine-1,2,4, méthylthio-3 (trifluorométhyl-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, n-propoxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4, méthylthio-3 (indolyl-3')-5 triazine-1,2,4, méthylthio-3 cyclopropyl-5 triazine-1,2,4, méthoxy-3 cyclopropyl-5 triazine-1,2,4, allyloxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4, allyloxy-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4, hydrazino-3 (trifluorométhyl-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, méthoxy-3 (chloro-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, méthoxy-3 (morpholino-4' phényl)-5 triazine-1,2,4, α-aminoacétylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4 et la α-aminopropionylhydrazino-3 (chloro-4' phényl)-5 triazine-1,2,4.

5. Composé selon la revendication 4, caractérisé par le fait qu'il est la trifluoroacétylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4.

6. Composé selon la revendication 4, caractérisé par le fait qu'il est la méthoxy-3 (chloro-3' phényl)-5 triazine-1,2,4.

7. Composé selon la revendication 4, caractérisé par le fait qu'il est la méthylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4.

8. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé selon la revendication 1 ou un sel pharmacologiquement acceptable d'un tel composé, en combinaison avec un support pharmaceutique.

9. Composition selon la revendication 8, à effet anti-inflammatoire, comprenant, par dose unitaire, de 1 à 300 mg d'au moins un composé de formule (I) dans laquelle:

R_1 est un radical hydrazino, alkyl en C_1-C_4 hydrazino, un radical de formule (II) dans laquelle R_4 est un radical alkyle en C_1-C_8, haloalkyle en C_1-C_8 ou un radical de formule (III) dans laquelle R_5 est un alkyle en C_1-C_4; hydroxyalkyl en C_1-C_4 amino, N-(alkyl en C_1-C_2) N-(hydroxyalkyl en C_1-C_4)amino, alcoxy en C_1-C_{10}, phénoxy, alkyl en C_1-C_4 phénoxy, alcoxy en C_1-C_4 phénoxy, alkyl en C_1-C_{10} thio, ou phénylalkylthio;

R_2 est l'hydrogène, un alkyle en C_1-C_4, cycloalkyle en C_3-C_6, phényle, naphtyle, adamantyle, furyle, thiényle, benzofuryle, indolyle, pyridyle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi les radicaux halo, alkyle en C_1-C_4, haloalkyle en C_1-C_6, alcoxy en C_1-C_6, dialcoxy en C_1-C_6, acétamido, morpholino et nitro;

R_3 est l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6, phényle, pyridyle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi les radicaux alkyle en C_1-C_4, alcoxy en C_1-C_6, halo ou acétamido;

à condition que, quand R_2 est l'hydrogène, R_3 est aussi l'hydrogène ou, quand R_1 est un hydroxyalkylamino ou le radical $X-R_6$ dans lequel $X=O$ ou S, et R_6 est un alkyle en C_1-C_8, aralkyle en C_7-C_8, cycloalkyle en C_3-C_8, cycloalkyl en C_4-C_8 alkyle, R_2 et R_3 ne peuvent pas être simultanément un phényle substitué par les groupes halo, alkyle ou alcoxy; ou un sel d'addition acide d'un tel composé.

10. Composition selon la revendication 9, adaptée pour être administrée par voie orale.

11. Composition selon l'une des revendications 9 ou 10, caractérisée par le fait que le composé de formule (I) est choisi dans le groupe formé par la méthylthio-3 phényl-5 triazine-1,2,4, hydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, méthylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, méthoxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4, éthoxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4, méthylthio-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4 et hydrazino-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4.

12. Composition selon la revendication 8, à effet analgésique, comprenant, par dose unitaire, de 1 à 300 mg d'au moins un composé de formule (I) dans laquelle R_1 est un radical hydrazino, alkyl en C_1-C_4 hydrazino, trifluoroacétylhydrazino, alcoxy en C_1-C_4 ou alkyl en C_1-C_4 thio, et R_2 est un alkyle en C_1-C_4, thiényle, phényle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi les radicaux halo, haloalkyle en C_1-C_4, alcoxy en C_1-C_4 quand R_3 est l'hydrogène; ou R_1 est tel que défini ci-dessus, R_2 et R_3 étant semblables et étant un alkyle en C_1-C_4 ou alcoxy en C_1-C_4 phényle; ou un sel d'un tel composé.

13. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait que ledit composé de formule (I) est choisi parmi les composés hydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, méthoxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4 et hydrazino-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4.

14. Composition hypotensive selon la revendication 8, comprenant un composé de formule (I) dans laquelle R_1 est un radical hydrazino, alkyl en C_1-C_4 hydrazino, un radical de formule II dans laquelle R_4 est un alkyle en C_1-C_8, alcényle en C_1-C_8, haloalkyle en

(C_1-C_8), haloalcényle en (C_1-C_8), cycloalkyle en C_6-C_{10} ou un radical de formule (III) dans laquelle R_5 est H, un alkyle en C_1-C_4 ou benzyle et leurs dérivés N-aminocarbobenzyloxy, ou hydroxyalkyl en C_2-C_4 amino, alcoxy en C_1-C_4 ou alkyl en C_1-C_4 thio; R_2 est un radical furyle, benzofuryle, phényle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi les radicaux halo, haloalkyle en C_1-C_2, alcoxy en C_1-C_4, méthylènedioxy ou morpholino quand R_3 est l'hydrogène; ou R_1 est un radical hydrazino, alcoxy en C_1-C_4 ou un radical de formule (II) dans laquelle R_4 est un alkyle en C_1-C_8, alcényle en C_1-C_8, haloalkyle en (C_1-C_8), haloalcényle en (C_1-C_8), cycloalkyle en C_6-C_{10} ou un radical de formule (III) dans laquelle R_5 est H, un radical alkyle en C_1-C_4 ou benzyle et leurs dérivés N-aminocarbobenzyloxy, R_2 et R_3 étant semblables et choisis parmi les radicaux phényle, phényle substitué ou furyle, ou un sel d'un tel composé.

15. Composition selon la revendication 14, caractérisée par le fait que ledit composé I est choisi parmi le groupe formé par la méthyl-hydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, α-aminoacétylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, α-aminopropionylhydrazino-3 (chloro-4′ phényl)-5 triazine-1,2,4, trifluoroacétylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, propionylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, hydrazino-3 (trifluorométhyl-3′ phényl)-5 triazine-1,2,4 et méthoxy-3 (méthoxy-4′ phényl)-5 triazine-1,2,4.

16. Composition selon la revendication 8, à effet hypotensif, comprenant, par dose unitaire, de 1 à 300 mg d'au moins un composé de formule (I) dans laquelle R_1 est un radical hydrazino, alkyl en C_1-C_4 hydrazino, un radical de formule (II) dans laquelle R_4 est un alkyle en C_1-C_8, alcényle en C_1-C_8, haloalkyle en (C_1-C_8), haloalcényle en (C_1-C_8), cycloalkyle en C_6-C_{10} ou un radical de formule (III) dans laquelle R_5 est H, un alkyle en C_1-C_4 ou benzyle et leurs dérivés N-aminocarbobenzyloxy, ou hydroxyalkyl en C_2-C_4 amino, alcoxy en C_1-C_4 ou alkyl en C_1-C_4 thio; R_2 est un radical furyle, benzofuryle, phényle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi les radicaux halo, haloalkyle en C_1-C_2, alcoxy en C_1-C_4, méthylènedioxy ou morpholino quand R_3 est l'hydrogène; ou R_1 est un radical hydrazino, alcoxy en C_1-C_4 ou un radical de formule (II) dans laquelle R_4 est un alkyle en C_1-C_8, alcényle en C_1-C_8, haloalkyle en (C_1-C_8), haloalcényle en (C_1-C_8), cycloalkyle en C_6-C_{10} ou un radical de formule (III) dans laquelle R_5 est H, un radical alkyle en C_1-C_4 ou benzyle et leurs dérivés N-aminocarbobenzyloxy, R_2 et R_3 étant semblables et choisis parmi les radicaux phényle, phényle substitué ou furyle ou un sel d'un tel composé.

17. Composition selon la revendication 8, active sur le système nerveux central, comprenant, par dose unitaire, de 1 à 300 mg d'au moins un composé de formule (I) dans laquelle R_1 est un radical hydrazino, N-(alkyl en C_1-C_2)-N-(hydroxyalkyl en C_2-C_4) amino, alcoxy en C_1-C_4, allyloxy, hydroxy ou alkyl en C_1-C_4 thio et R_2 est un alkyle en C_1-C_4, phényle ou haloalkyl en C_1-C_4 phényle quand R_3 est l'hydrogène; ou R_1 est un hydroxy, méthoxy, allyloxy, hydrazino ou méthylthio, R_2 et R_3 étant semblables et choisis parmi les radicaux alkyle en C_1-C_4, phényle, furyle ou pyridyle ou un sel d'un tel composé.

18. Composition selon la revendication 17, caractérisée par le fait que ledit composé de formule I est choisi parmi l'hydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4 et la méthoxy-3 diphényl-5 triazine-1,2,4.

La présente invention se rapporte en général à des triazines-1,2,4 et plus particulièrement à certaines triazines substituées possédant une activité anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique, hypotensive et une activité agissant sur le système nerveux central, cela pour des animaux à sang chaud.

On a autrefois préparé des triazines-1,2,4 possédant des substituants variés et on a suggéré leur utilisation dans diverses demandes récentes de brevet. Par exemple, Buu-hoi *et al.* ont trouvé que la mercapto-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4 est tuberculostatique *in vitro* («J. Chem. Soc.», 1956, 713-16). De même, on a suggéré que les amino-3 alkyl-6 (ou nitrofuryléthényl-5) triazines-1,2,4 ont une activité bactéricide et antivirale (voir «Chemical Abstracts», vol. 60, 9278 g, et vol. 62, 9155 d). Le brevet japonais N° 69/08866 (24 avril 1969) décrit aussi l'activité bactéricide des amino-3 alcoxy-5 méthyl-6 triazines-1,2,4.

En ce qui concerne l'activité anti-inflammatoire des triazines-as, le brevet américain N° 3948894 décrit des amino-3 diaryl-5,6 triazines-1,2,4 et plus particulièrement des alkylamino-3, hydroxy-alkylamino-3, pipérazino-3, pipéridino-3, morpholino-3, pyrrolidino-3, phényl disubstitué en position 5,6, par exemple des alcoxy, fluoro, diméthylamino ou méthylsulfinylphényltriazines et décrit le traitement de l'inflammation, du boursouflement, de la fièvre et l'ossification des animaux à sang chaud par ces composés. On a indiqué que les composés précédents sont actifs par absorption orale ou parentérale, tandis que le brevet belge N° 839469 indique que les phényltriazines-1,2,4 non substituées en position 3, substituées en position 3 par un alkyle en C_1-C_8, aralkyle en C_7-C_8, cycloalkyle en C_3-C_8, (cycloalkyl)alkyle en C_4-C_8 ou les éthers ou thioéthers correspondants, et les halo-, alkyl- en C_1-C_3, alcoxy- en C_1-C_3 ou di(alkyl en C_1-C_3) aminophényl substitué-5,6 triazines-1,2,4 sont des agents anti-inflammatoires actifs localement. Le brevet américain N° 3989831 mentionne aussi les chloro-3 diaryl-5,6 triazines-1,2,4 comme des composés anti-inflammatoires actifs localement. Le brevet américain N° 3644358 décrit une série de triazines-1,2,4 substituées par des alcoxycarbonyl-3 et -6 ou carboxamido ayant une activité anti-inflammatoire.

Dans le brevet japonais N° 74/27874 (juillet 1974), le titulaire décrit des amino-3, méthylamino ou méthyl-4 pipérazinyl-1 (pyridyl-4′)-5 triazines-1,2,4 comme ayant une activité anti-inflammatoire.

On a suggéré que d'autres triazines asymétriques ont une activité antihypertensive. Par exemple, le brevet américain N° 3007927 décrit les dihydrazino-3,5 ou dihydrazino-3,5 bas alkyl-6 triazines-1,2,4 comme présentant un effet fortement vasodilatateur. De même, on a indiqué que l'hydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4 est un agent anti-hypertensif modérément actif (voir Burger, «Medicinal Chemistry», 3e éd., 1027, Wiley Interscience, 1970).

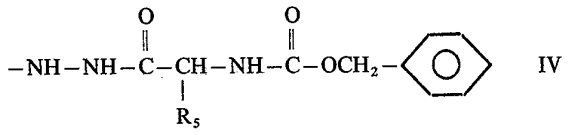
En ce qui concerne l'action sur le système nerveux central, Trepanier *et al.*, «J. Med. Chem.», 9, 881-885 (1966) décrivent certaines tétrahydro-1,4,5,6 triazines 1,2,4 comme ayant une activité anticonvulsive.

En plus de ce qui a été mentionné ci-dessus, on a mentionné les méthylthio-3 phényl-5, méthylthio-3 diméthyl-5,6, méthoxy-3 diméthyl-5,6, hydrazino-3 diméthyl-5,6 et méthoxy-3 phényl-5 triazines-1,2,4 dans Paudler et Chen, «J. Hetero. Chem.», 7, 767-771 (1970). Laakso décrit l'éthoxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4 [«Tetrahedron», 1, 103 (1957)]. L'hydroxy-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4 est décrite dans Thiele, «Ann. Chem.», 302, 299, 1890. Aucune utilité biologique ou autre de ces composés n'est mentionnée dans les publications précédentes de la littérature.

Par conséquent, un premier but de la présente invention est de fournir des nouvelles triazines-1,2,4 substituées qui possèdent de façon surprenante une activité pharmacologique ou d'autres propriétés supérieures comparées aux triazines proposées avant, et ce pour des animaux à sang chaud.

On a maintenant découvert, selon la présente invention, que les triazines-1,2,4 substituées de formule générale (I) et leurs sels d'addition acide acceptables pharmacologiquement sont utilisables comme agents anti-inflammatoires, analgésiques, antipyrétiques, hypotensifs et psychotropes.

Dans la formule générale (I), R_1 est un radical hydrazino, alkyl-hydrazino en C_1-C_4, un radical de formule (II) dans laquelle R_4 est un radical alkyle en C_1-C_8, alcényle en C_1-C_8, haloalkyle en C_1-C_8, haloalcényle en C_1-C_8, cycloalkyle en C_6-C_{10}, ou un radical de formule (III) dans laquelle R_5 est H, un radical alkyle en C_1-C_4 ou benzyle et leurs dérivés N-aminocarbobenzyloxy correspondants (par exemple un radical de formule (IV)



IV

un radical hydroxyalkylamino en C_1-C_4, N-(alkyl en C_1-C_2) N-(hydroxyalkyl en C_1-C_4) amino, alkyle en C_1-C_4, alcoxy en C_1-C_{10}, aryloxy en C_6-C_{10}, cycloalcoxy en C_3-C_6, phénylalcoxy, alkyl en C_1-C_4-aryloxy (aryle comme précédemment), allyloxy, halophénoxy, alkyl en C_1-C_4-phénoxy, alcoxy en C_1-C_4-phénoxy, alkylthio en C_1-C_{10}, cycloalkylthio, alkylsulfinyle en C_1-C_4, alkylsulfonyle en C_1-C_4, phénylalkyle (par exemple alkyl en C_1-C_4)-thio, cisdiméthyl-pyrrolidyle ou pyridyle;

R_2 est l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_4, aryle (par exemple phényle, naphtyle, anthracényle), cycloalkyle en C_3-C_6, adamantyle, furyle, thiényle, benzofuryle, indolyle, pyridyle, halothiényle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi le groupe formé par les radicaux halo, alkyle en C_1-C_6, haloalkyle en C_1-C_6, alcoxy en C_1-C_6, acétamido, benzyloxydiphénylméthyle, morpholino, méthylènedioxy et nitro;

R_3 est l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6, aryle, pyridyle, furyle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi dans le groupe formé par les radicaux halo, alkyle en C_1-C_6, alcoxy en C_1-C_6, méthylènedioxy et acétamido, avec la condition que, quand R_2 est l'hydrogène, R_3 est aussi l'hydrogène; quand R_1 est un alcoxy, alkylthio, cycloalkylthio, cycloalcoxy, phénylalcoxy ou hydroxy-alkylamino comme défini ci-dessus, R_2 et R_3 ne peuvent pas être ensemble un halophényle, alkyl en C_1-C_3 phényle ou alcoxy en C_1-C_3 phényle; quand R_1 est un hydroxy, hydrazino, méthylthio, méthoxy ou éthoxy, R_2 est différent d'un phényle et R_2 et R_3 ne peuvent pas être ensemble un méthyle; quand R_1 est un hydrazino ou alkyl en C_1-C_4 hydrazino, R_2 est différent d'un alkyle en C_1-C_4 ou, quand R_1 est un hydroxy (ou éventuellement un pyridyle), R_2 et R_3 ne peuvent pas être ensemble un phényle.

Cette condition a pour but d'exclure les composés divulgués dans les publications citées plus haut.

On peut préparer les triazines asymétriques substituées de la présente invention par plusieurs procédés différents employés auparavant pour la synthèse des triazines-1,2,4, ou des variantes de ceux-ci pour obtenir les substituants R_1, R_2 ou R_3 sur ces triazines, substituants tels que définis ci-dessus. Par exemple, on peut préparer des alkylthio-3, hydrazino ou alcoxyaryl-5 triazines-1,2,4 selon les procédés exposés par W.W. Paudler et T.K. Chen, «J. Hetero. Chem.», 7, 767 (1970), suivant lesquels on oxyde une acétophénone substituée de façon appropriée en arylglyoxal correspondant par traitement avec du dioxyde de sélénium. La condensation de l'iodhydrate de S-méthylthiosemicarbazide, obtenu par réaction de la thiosemicarbazide et de l'iodure de méthyle, avec un arylglyoxal conduit à la méthylthio-3 aryl-5 triazine-1,2,4. On peut utiliser la méthylthio-3 aryl-5 triazine substituée comme intermédiaire pour la préparation du dérivé hydrazino-3, par traitement avec l'hydrazine hydratée ou le dérivé méthoxy-3 par réaction avec le méthoxyde de sodium. Le schéma de la réaction générale précédente A est représenté sur la planche jointe.

Des composés dans lesquels R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus peuvent être préparés selon les procédés décrits par Polonovski *et al.*, «Compt. Rend.», 238, 695 (1954). On condense une α-dicétone substituée de façon appropriée avec une semicarbazide, puis on effectue une cyclisation sous des conditions basiques pour former l'hydroxy-3 triazine-1,2,4 disubstituée en position 5,6. Ce dernier dérivé hydroxy-3 mentionné est alors chloré avec de l'oxychlorure de phosphore pour conduire à la chloro-3 triazine-1,2,4 qui subit facilement un déplacement par l'hydrazine ou le méthoxyde de sodium pour donner les hydrazino-3 ou méthoxy-3 triazines-1,2,4 disubstituées en position 5,6, comme c'est représenté par le schéma de réaction B de la planche jointe.

On remarque que le matériau de départ α-dicétone peut être directement transformé en méthylthio-3 triazine-1,2,4 disubstituée en position 5,6 par cyclisation avec l'iodhydrate de S-méthylthiosemicarbazide.

La réaction de l'hydrazinotriazine appropriée avec l'anhydride, le chlorure acyle ou l'acide aminocarbobenzyloxy (CBZ) conduit aux acylhydrazinotriazines ou aux α-carbobenzyloxyaminoacyl-hydrazinotriazines correspondantes. Le traitement des carbobenzyl-oxyaminoacylhydrazinetriazines par HBr/acide acétique conduit au sel HBr d'aminoacide libre.

D'autres substituants en position 3 correspondant à R_1, comme mentionné ci-dessus, sont facilement obtenus par formation de la chloro-3 triazine-1,2,4 disubstituée en position 5,6 correspondante. On effectue une substitution facile du matériau de départ chloré en position 3, par une grande variété d'amines, alcools, phénols, thiols et autres produits, pour obtenir les dérivés correspondants amino, alcoxy, phénoxy, alkylthio, etc., en position 3. Bien entendu, des réactions de substitution ou de déplacement similaires peuvent être effectuées en utilisant le réactif ou l'intermédiaire méthylthio-3.

Quand cela est nécessaire ou préférable, on peut employer les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques, acceptables pharmacologiquement ou physiologiquement, de certains composés selon la présente invention, par exemple pour modifier les propriétés de solubilité ou augmenter la valeur biologique. Le critère de sélection et les méthodes de préparation des sels convenables pour être administrés sont bien connus par l'homme de l'art. Des acides convenables pour réagir avec les triazines suffisamment basiques selon l'invention, pour former des sels d'addition acide compatibles, sont les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, phosphorique, sulfurique, tartrique, citrique et autres acides. L'expression sels compatibles pharmacologiquement utilisée dans la description et les revendications signifie que ces sels peuvent être préparés avec les triazines basiques selon l'invention sans altération de la structure chimique ou des propriétés pharmacologiques des triazines de départ. De plus, des composés selon l'invention contenant des restes aminoacides, par exemple un radical α-aminoacyle, peuvent être obtenus sous la forme de leurs sels halohydrates, tels que les mono- ou dibromhydrate, chlorhydrate, etc., et de tels composés sont des dérivés selon l'invention solubles dans l'eau particulièrement avantageux.

Les procédés de préparation décrits ci-dessus, dans certains cas, aboutissent à la préparation de mélanges d'isomères de triazines, par exemple des isomères substitués en position 5,6 qui peuvent être séparés en employant des techniques habituelles de cristallisation ou de chromatographie.

Comme on l'a indiqué précédemment, les composés de la présente invention possèdent des effets anti-inflammatoires, antipyrétiques, analgésiques, antihypertensifs et agissent sur le système nerveux central (par exemple, ils ont des propriétés hypnotiques, sédatives, antidépressives, ils décontractent les muscles, ils sont spasmolytiques, tranquilisants, etc.). Bien entendu, on se rendra compte que la réponse spécifique obtenue en administrant les composés de la présente invention à une espèce animale variera en fonction de la structure particulière du composé administré, de l'unité dosée, du régime de la posologie et du mode d'absorption, aussi bien que de l'espèce mammifère en cause. Par conséquent, comme on l'indique plus en détail ci-dessous, on préfère certains composés de l'invention à d'autres pour une activité pharmacologique désirée.

Par conséquent, les composés préférés utilisés dans les compositions et pour les procédés anti–inflammatoires selon la présente invention sont ceux de formule (I) dans laquelle:

R_1 est un groupe hydrazino, alkyl en C_1-C_4 hydrazino, un radical de formule II, R_4 ayant la même signification que ci-dessus, un radical hydroxyalkyle en C_1-C_4 amino, N-(alkyl en C_1-C_2) N-(hydroxyalkyl en C_1-C_4)amino, alcoxy en C_1-C_{10}, phénoxy, alkyl en C_1-C_4 phénoxy, alcoxy en C_1-C_4 phénoxy, alkylthio en C_1-C_{10} (de préférence alkyl en C_1-C_4) ou phénylalkyl (de préférence alkyl en C_1-C_4)-thio;

R_2 est l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_4, cycloalkyle en C_3-C_6, phényle, naphtyle, adamantyle, furyle, thiényle, benzofuryle,

indolyle, pyridyle ou phényle substitué avec au moins un substituant choisi parmi le groupe formé par un radical halo, alkyle en C_1-C_4, halo ou perhalo alkyle en (C_1-C_6) (par exemple trifluorométhyle, trifluoroéthyle, etc.), alcoxy en C_1-C_6 (y compris par exemple dialcoxy-3',4'), acétamido, morpholino ou nitro;

R_3 est l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6, phényle, pyridyle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi le groupe formé par un alkyle en C_1-C_4, alcoxy en C_1-C_6, halo ou acétamido; à condition que, quand R_2 est l'hydrogène, R_3 est aussi l'hydrogène ou, quand R_1 est un hydroxyalkylamino ou le groupe X-R_6 dans lequel X = O ou S, et R_6 est un alkyle en C_1-C_8, aralkyle en C_7-C_8, cycloalkyle en C_3-C_8, cycloalkyl en C_4-C_8 alkyle, R_2 et R_3 ne peuvent pas être simultanément un phényle substitué par les groupes halo, alkyle ou alcoxy; et leurs sels d'addition acide compatibles pharmacologiquement. Des composés de formule (I) que l'on préfère en particulier sont ceux dans lesquels:

R_1 est un radical hydrazino, méthylhydrazino, propionylhydrazino, α-aminoacétylhydrazino, trifluoroacétylhydrazino, hydroxyalkyl en (C_2-C_4) amino, alcoxy en C_1-C_4, allyloxy, alkylthio en C_1-C_4 ou benzylthio;

R_2 est un radical alkyle en C_1-C_4, phényle, furyle, thiényle, pyridyle, indolyle, adamantyle, cycloalkyle en C_3-C_6 ou phényle substitué avec au moins un substituant choisi parmi le groupe formé par un halo (de préférence parachloro, bromo ou fluoro), haloalkyle en C_1-C_2 (de préférence métatrifluorométhyle), alkyle en C_1-C_4, alcoxy en C_1-C_4 (de préférence diméthoxy-3',4'), et

R_3 est l'hydrogène; ou, quand R_2 et R_3 sont identiques, ils sont un radical alkyle en C_1-C_4 (de préférence méthyle ou éthyle), phényle ou pyridyle à condition que R_1 soit choisi parmi les groupes hydrazino, alcoxy en C_1-C_4 (de préférence méthoxy), allyloxy, alkylthio en C_1-C_4 ou benzylthio. Comme composés (I) préférés en particulier, on peut citer la méthylthio-3 phényl-5 triazine-1,2,4, hydrazino-3 phényl-5 (ou t-butyl) triazine-1,2,4, méthylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, méthoxy (ou méthylthio)-3 t-butyl-5 triazine-1,2,4, méthylthio-3 (furyl-2' ou thiényl-2')-5 triazine-1,2,4, trifluoroacétylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, méthoxy-3 (trifluorométhyl-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, méthylthio-3 (trifluorométhyl-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, méthoxy-3 (furyl-2')-5 triazine-1,2,4, éthoxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4, propoxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4, méthylthio-3 cyclopropyl-5 triazine-1,2,4, méthoxy-3 cyclopropyl-5 triazine-1,2,4, allyloxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4, méthylthio-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4, hydrazino-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4, méthoxy-3 dipyridyl-5,6 triazine-1,2,4, benzylthio-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4 et méthylthio-3 (indolyl-3')-5 triazine-1,2,4.

Des exemples de composés préférés de formule (I) utilisés dans des compositions analgésiques et pour des procédés de traitement correspondants sont ceux dans lesquels R_1 est un radical hydrazino, alkyl en C_1-C_4 hydrazino, propionylhydrazino, α-aminopropionylhydrazino, α-aminophénylpropionyl(phénylalanine)hydrazino, haloacylhydrazino (de préférence, trifluoroacétylhydrazino), alcoxy en C_1-C_4 ou alkylthio en C_1-C_4 et R_2 est un radical alkyle en C_1-C_4 (de préférence, éthyle, t-butyle), thiényle, phényle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi les groupes halo (de préférence métachloro), halo- ou perhaloalkyle en (C_1-C_4) (de préférence, métahalométhyle), ou alcoxy en C_1-C_4 (de préférence, paraméthoxy) quand R_3 est l'hydrogène; ou des composés dans lesquels R_1 est tel que défini précédemment, R_2 et R_3 étant identiques et étant un alkyle en C_1-C_4 ou alcoxy en C_1-C_4 phényle (de préférence paraméthoxyphényle). Sur la base des rapports dose-effet actuellement définissables, des composés préférés en particulier et possédant la formule générale (I) sont l'hydrazino-3 phényl (ou métatrifluorométhylphényl)-5 triazine-1,2,4, méthoxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4, méthoxy-3 t-butyl-5 triazine-1,2,4, méthylthio-3 (thiényl-2')-5 triazine-1,2,4, méthylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, trifluoroacétylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, méthoxy (ou méthylthio)-3 (trifluorométhyl-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, méthoxy-3 (chloro-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, méthylthio-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4, hydrazino-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4, et méthoxy (ou méthylthio)-3 (méthoxy-4' phényl)-5,6 triazine-1,2,4.

Les composés préférés utilisés dans les compositions hypotensives et pour des procédés de traitement correspondants sont des composés de formule I dans laquelle R_1 est un groupe hydrazino, alkyl en C_1-C_4 hydrazino, un groupe de formule (II) dans laquelle R_1 est un groupe alkyle en C_1-C_8, alcényle en C_1-C_8, haloalkyle en C_1-C_8, haloalcényle en C_1-C_8, cycloalkyle en C_6-C_{10} ou un groupe de formule (III) dans laquelle R_5 est H, alkyle en C_1-C_4 ou benzyle et leurs dérivés N-aminocarbobenzyloxy correspondants; hydroxyalkyl en (C_2-C_4) amino, alcoxy en C_1-C_4 ou alkylthio en C_1-C_4; R_2 est un radical furyle, benzofurylephényle ou phényl substitué par au moins un substituant choisi parmi les groupes halo (de préférence méta- ou parachloro), haloalkyle en (C_1-C_2), alcoxy en C_1-C_4 (de préférence paraméthoxy), méthylènedioxy ou morpholino quand R_3 est l'hydrogène; ou des composés dans lesquels R_1 est un groupe hydrazino, alkyl en C_1-C_4 hydrazino, acétylhydrazino ou alcoxy en C_1-C_4, R_2 et R_3 étant semblables et choisis parmi les groupes phényle, phényle substitué ou furyle. Comme composés préférés en particulier, on peut citer la méthylhydrazino-3 phényl-5 (ou diphényl)-5,6 triazine-1,2,4, méthylhydrazino-3 bis(chloro-4' phényl)-5,6 triazine-1,2,4, trifluoroacétylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, acétylhydrazino-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4, hydrazino-3 (trifluorométhyl-3' phényl)-5 triazine-1,2,4 et méthoxy-3 (méthoxy-4' phényl)-5 triazine-1,2,4.

De plus, certains composés selon la présente invention possèdent des effets psychotropes probants, par exemple une activité préférentielle sur le système nerveux central, y compris, par exemple, des propriétés pharmacologiques antidépressives, permettant la décontraction musculaire, hypnotiques et sédatives. Des composés de formule générale (I) qu'on préfère en relation avec les compositions et les procédés de traitement selon la présente invention concernant une telle activité sur le système nerveux central sont ceux pour lesquels R_1 est un radical hydrazino, N-(alkyl en C_1-C_2) N-(hydroxyalkyl en C_1-C_4) amino, alcoxy en C_1-C_4, allyloxy, hydroxy ou alkylthio en C_1-C_4 et R_2 représente un alkyle en C_1-C_4, phényle ou haloalkyl en (C_1-C_4) phényle (de préférence, trifluorométhyle) quand R_3 est l'hydrogène; ou ceux pour lesquels R_1 est un hydroxy, méthoxy, allyloxy, hydrazino ou méthylthio, R_2 et R_3 étant identiques et choisis parmi les groupes alkyle en C_1-C_4, phényle, furyle ou pyridyle. Des exemples représentatifs de tels composés particulièrement préférés sont l'hydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, méthylthio-3 t-butyl-5 triazine-1,2,4 et méthoxy-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4.

Tandis que certaines des triazines-1,2,4 substituées citées ci-dessus, de formule I, utilisées selon la présente invention, ont été décrites sans mentionner une utilisation ou sans relation avec des utilisations différentes de celles décrites ici, les composés suivants de ladite formule générale (I) sont considérés comme des composés nouveaux actifs pharmacologiquement, formule dans laquelle R_1 est un radical hydrazino, alkyl en C_1-C_4 hydrazino, un groupe de formule (II) dans laquelle R_4 est un radical alkyle en C_1-C_8, alcényle en C_1-C_8, haloalkyle en C_1-C_8, haloalcényle en C_1-C_8, cycloalkyle en C_6-C_{10} ou un radical de formule (III) dans laquelle R_5 est H, alkyle en C_1-C_4 ou benzyle et leurs dérivés N-aminocarbobenzyloxy correspondants, hydroxyalkyl en C_1-C_4 amino, N-(alkyl en C_1-C_2) N-(hydroxyalkyl en C_1-C_4) amino, alkyle en C_1-C_4, alcoxy en C_1-C_{10}, aryloxy en C_6-C_{10}, cycloalcoxy en C_3-C_6, phénylalcoxy, allyloxy, halophénoxy, alkyl en C_1-C_4 phénoxy, alcoxy en C_1-C_4 phénoxy, alkylthio en C_1-C_{10}, alkyl en C_1-C_4 sulfinyle, alkyl en C_1-C_4 sulfonyle, alkylthio en C_1-C_4 phényle, diméthylpyrrolidyle ou pyridyle; R_2 est l'hydrogène, un alkyle en C_1-C_4, cycloalkyle en C_3-C_6, adamantyle, furyle, thiényle, benzofuryle, indolyle, pyridyle, halothiényle ou phényle substitué par un moins un substituant parmi les groupes halo, alkyle en C_1-C_6, haloalkyle en C_1-C_6, alcoxy en C_1-C_6, acétamido, benzyloxy, diphénylméthyle, morpholino, méthylènedioxy ou nitro; et R_3 est l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6, pyridyle, furyle, phényle ou phényle substitué par au moins un substituant choisi parmi les groupes halo, alkyle en C_1-C_6, alcoxy en C_1-C_6, méthylènedioxy ou acétamido; à condition que, quand R_2 est l'hydrogène, R_3 est aussi l'hydrogène; quand R_1 est un alcoxy, alkyl-

thio, cycloalkylthio, cycloalcoxy, phénylalcoxy ou hydroxyalkylamino tel que défini ci-dessus, R_2 et R_3 ne peuvent pas être tous les deux un groupe halophényle, alkyl en C_1-C_3 phényle ou alcoxy en C_1-C_3 phényle; quand R_1 est un radical hydroxy, hydrazino, méthylthio, méthoxy ou éthoxy, R_2 est différent du phényle, R_2 et R_3 ne pouvant pas être tous les deux méthyle; ou, quand R_1 est un radical hydroxy ou pyridyle, R_2 et R_3 ne peuvent pas être tous les deux un radical phényle, et leurs sels compatibles pharmacologiquement.

On peut administrer les composés actifs selon l'invention seuls ou en combinaison les uns avec les autres ou en mélange avec des diluants, supports, excipients ou adjuvants pharmaceutiques convenablement choisis en rapport avec la façon prévue pour l'absorption et selon les pratiques pharmaceutiques habituelles. Par exemple, pour l'absorption orale de comprimés ou de capsules, le ou les composés actifs de l'invention peuvent être combinés avec des excipients tels que l'amidon, le lactose, le saccharose, la cellulose, le talc, le stéarate de magnésium, l'essence d'acacia, l'acide stéarique et autres produits. De plus, on peut préparer des élixirs ou des suspensions convenables avec des composés actifs selon la présente invention, qui sont sélectionnés, en combinaison avec des solvants non toxiques convenables, des condiments, des agents colorants, des agents de suspension et des émulsifiants. De façon similaire, on peut utiliser des unités dosées injectables et les administrer par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée et, pour une telle injection parentérale, on emploie des solutions ou des supensions stériles aqueuses ou non, convenables, contenant éventuellement des solutés appropriés pour effectuer l'isotonie. D'autres adjuvants et formes dosées seront évidents pour l'homme de l'art.

Les composés selon l'invention ou leurs compositions peuvent être administrés à des animaux à sang chaud, par exemple des mammifères, y compris par exemple des souris, rats, cochons d'Inde, chiens et autres animaux domestiques, ou des êtres humains. Les doses suffisantes pour obtenir les effets indiqués ci-dessus, par exemple effet analgésique, anti-inflammatoire, etc., sont généralement comprises entre environ 1 et 300 mg/kg/d pour des souris de laboratoire sur la base du poids du corps et, de préférence, entre environ 25 et 200 mg/kg/d. On administre normalement les doses indiquées en trois ou quatre prises divisées en fonction du régime désiré d'absorption des doses. Bien entendu, la dose active réelle devant être administrée varie en fonction du composé particulier en cause ainsi que de l'âge, du poids et de la sensibilité de l'espèce animale particulière considérée.

Les composés selon l'invention présentent une toxicité relativement faible et la LD 50 (dose létale pour 50% de souris traitées par injection intrapéritonique) est en général supérieure à 300 mg/kg.

La description qui va suivre, en référence aux exemples indiqués titre non limitatif, permettra de bien comprendre comment l'invention peut être mise en pratique.

Exemple 1:

Préparation de la méthylthio-3 phényl-5 triazine-1,2,4.

Dans un flacon de 1000 ml muni d'un agitateur magnétique, d'un manchon chauffant et d'un condenseur, on introduit de l'iodhydrate de S-méthylthiosemicarbazide (170,1 g, soit 0,73 mol), 430 ml d'éthanol, du phénylglyoxal (95,6 g, soit 0,72 mol) et de la pyridine (59,2 g, soit 0,75 mol). Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 h et on récupère sous vide l'éthanol. Le produit résultant est extrait par de l'hexane et donne la méthylthio-3 phényl-5 triazine-1,2,4 (109,7 g, soit un rendement de 74,9%), de point de fusion 99-100°C.

Analyse pour $C_{10}H_9N_3S$:

Calculé:	C 59,09	H 4,46	N 20,67%
Trouvé:	C 59,58	H 4,65	N 20,91%

Pour diminuer la formation de l'isomère phényl-6 et, de plus, pour augmenter le rendement concernant le produit cyclique désiré, on peut utiliser pour la synthèse précédente de l'hydrate de péhnylglyoxal au lieu de phénylglyoxal.

Exemple 2:

Préparation de la méthoxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4.

Dans un flacon de 2000 ml muni d'un agitateur magnétique et d'un condenseur, on place du méthanol (1100 ml) et du sodium (7,4 g, soit 0,32 atome-gramme). Quand le sodium a réagi, on ajoute la méthylthio-3 phényl-5 triazine-1,2,4 (61,0 g, soit 0,3 mol) et on chauffe les produits à 40°C avec un bain d'eau chaude. Après dissolution de ces produits, on enlève le bain et on laisse les produits au repos à température ambiante pendant 18 h. Puis on fait passer du CO_2 dans le flacon pendant 30 min. Le produit précipité est filtré et mis au rebut. On évapore le filtrat sous vide. Le produit restant est extrait par du chloroforme et la solution de chloroforme est évaporée sous vide. Le produit restant est ensuite extrait par de l'hexane. A partir de la solution d'hexane, on obtient 53,5 g (95,3% de rendement) de méthoxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4, de point de fusion 73-74°C.

Analyse pour $C_{10}H_9N_3O$:

Calculé:	C 64,16	H 4,85	N 22,45%
Trouvé:	C 63,72	H 4,90	N 22,44%

Exemple 3:

Préparation de l'hydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4.

Dans un flacon de 500 ml muni d'un agitateur magnétique, d'un manchon chauffant et d'un condenseur, on introduit la méthoxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4 (37,4 g, soit 0,2 mol), 100 ml de tétrahydrofuranne, de l'hydrazine à 95% (7,4 g, soit 0,22 mol) et 20 ml de méthanol absolu. On chauffe les produits à reflux pendant 3½ h et on les verse dans de l'eau froide. Le produit précipité est filtré, lavé à l'eau, séché à l'air et recristallisé dans 250 ml de méthanol. On obtient 18,0 g (rendement 48,0%) d'hydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, point de fusion 144-146°C.

Analyse pour $C_9H_9N_5$:

Calculé:	C 57,74	H 4,85	N 37,41%
Trouvé:	C 57,34	H 4,87	N 37,17%

Exemple 3A:

Préparation de la méthylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4.

On introduit une solution de méthylthio-3 phényl-5 triazine-1,2,4 (5,0 g, soit 0,025 mol), 10 ml de méthylhydrazine et 100 ml de tétrahydrofuranne dans un flacon de 500 ml muni des mêmes agencements que ci-dessus, et on chauffe les produits à reflux pendant 18 h. On ajoute 5 ml de méthylhydrazine supplémentaire jusqu'à ce que la chromatographie en couches minces révèle la présence du produit de départ méthylthio-3 phényl-5 triazine-1,2,4. Après chauffage pendant plus de 2 h, on verse le mélange réactionnel dans 300 ml d'eau glacée. Le solide jaune qui se forme est filtré, lavé à l'eau et séché à l'air. Puis on fait la recristallisation dans 300 ml d'heptane, on obtient 1,8 g (rendement 36%) du produit désiré, point de fusion 112-113°C.

Analyse pour $C_{10}H_{11}N_5$:

Calculé:	C 59,68	H 5,51	N 34,81%
Trouvé:	C 59,61	H 5,55	N 34,86%

Exemple 3B:

Préparation de la méthylhydrazino-3 (chloro-4'-phényl)-5,6 triazine-1,2,4.

Dans un flacon de 500 ml à fond rond, on introduit la méthylthio-3 di(chloro-4' phényl)-5,6 triazine-1,2,4 (10,0 g, soit 0,03 mol) dissoute dans de l'éthanol à 95% (300 ml). On ajoute à cette solution la méthylhydrazine (15 ml) et on chauffe à reflux le mélange pendant 14 h, on le refroidit et on le concentre. Le solide brut est recristallisé dans l'heptane et ensuite dans l'éther; on obtient des cristaux jaune orange de méthylhydrazino-3 (chloro-4' phényl)-5,6 triazine-1,2,4, de point de fusion 147-148°C.

Analyse pour $C_{16}H_{13}N_5Cl_2$:

Calculé:	C 55,50	H 3,78	N 20,23%
Trouvé:	C 55,10	H 3,60	N 20,20%

Exemple 3C:

Préparation d'acétylhydrazino-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4.

On introduit dans un flacon à fond rond de 250 ml l'hydrazino-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4 (10,0 g, soit 0,04 mol) dissoute dans du dioxanne chaud (150 ml). A cette solution que l'on agite, on ajoute de l'anhydride acétique (10 ml) et on chauffe le mélange à 60° C pendant 1 h. On refroidit le mélange, on le dilue dans l'eau et le solide formé est recueilli et recristallisé dans l'acétate d'éthyle et on forme une pâte avec l'éther pour obtenir le solide blanc d'acétylhydrazino-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4 de point de fusion 166-168° C.

Analyse pour $C_{17}H_{15}N_5P$:

Calculé:	C 66,87	H 4,95	N 22,94%
Trouvé:	C 66,40	H 4,80	N 22,70%

Exemple 4:

Préparation de la méthylthio-3t-butyl-5 triazine-1,2,4.

Dans un flacon de 1000 ml muni d'un agitateur magnétique, d'un manchon chauffant et d'un condenseur, on introduit de l'iodhydrate de S-méthylthiosemicarbazide (186,4 g, soit 0,8 mol) et 400 ml d'éthanol qui sont chauffés à 50° C. On ajoute un mélange de t-butyl-glyoxal (87,8 g, soit 0,77 mol) et de pyridine (63,3 g, soit 0,8 mol), dans le flacon, à 10 min d'intervalle. Les produits sont agités pendant 15 min et chauffés à reflux pendant 1 ½ h, refroidis, et on évapore l'éthanol sous vide. On forme une pâte avec le produit résultant avec 500 ml d'eau et on extrait la fraction organique avec du chloroforme. On évapore le chloroforme sous vide et on place l'huile résultante dans un flacon de 300 ml pour effectuer une distillation sous vide. On obtient 84,8 g (rendement 60,0%) de méthylthio-3 t-butyl-5 triazine-1,2,4, de point de fusion 91-93° C à 13,3 Pa (0,1 mm de mercure).

Analyse pour $C_8H_{13}N_3S$:

Calculé:	C 52,42	H 7,15	N 22,93%
Trouvé:	C 51,57	H 7,07	N 22,69%

Exemple 5:

Préparation de l'hydrazino-3 t-butyl-5 triazine-1,2,4.

Dans un flacon de 250 ml muni d'un agiteur magnétique, d'un manchon chauffant et d'un condenseur, on introduit la méthylthio-3 t-butyl-5 triazine-1,2,4 (18,3 g, soit 0,1 mol), 100 ml de tétrahydro-furanne, de l'hydrazine à 95% (3,9 g, soit 0,11 mol) et 10 ml de méthanol absolu. On chauffe les produits à reflux pendant 7 ½ h, on les refroidit et on distille sous vide les solvants. Le produit résultant est recristallisé dans 7,5 l d'hexane. On obtient 14,1 g (rendement 84,3%) d'hydrazino-3 t-butyl-5 triazine-1,2,4, de point de fusion 117-118° C.

Analyse pour $C_7H_{13}N_5$:

Calculé:	C 50,28	H 7,84	N 41,89%
Trouvé:	C 49,88	H 7,73	N 41,46%

Exemple 6:

Préparation de la méthylthio-3 (thiényl-2')-5 triazine-1,2,4.

Dans un flacon de 1000 ml équipé comme précédemment, on place du thiényl-2 glyoxal (126 g, soit 0,9 mol), 400 ml d'éthanol, de l'iodhydrate de s-méthylthiosemicarbazide (210 g, soit 0,9 mol) et de la pyridine (71,2 g, soit 0,9 mol). On chauffe les produits à reflux pendant 1 h, on refroidit et on évapore l'éthanol sous vide. On extrait le produit résultant avec 3 l d'hexane. On obtient 10,3 g (rendement 5,5%) de méthylthio-3 (thiényl-2')-5 triazine-1,2,4, de point de fusion 105-106° C.

Analyse pour $C_8H_7N_3S_2$:

Calculé:	C 45,91	H 3,37	N 20,08%
Trouvé:	C 45,54	H 3,39	N 20,05%

Exemple 7:

Préparation de trifluoroacétylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4.

On ajoute par petites quantités, dans une suspension agitée d'hydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4 (70 g, soit 0,374 mol) dans 1 l de chloroforme, 70 ml d'anhydride trifluoroacétique, à une température de 25 à 30° C contrôlée par un bain d'eau glacée. Quand l'addition est terminée, on chauffe le mélange à 50° C pendant 1 ½ h. En refroidissant, le solide précipité résultant est filtré et séché. Ce solide sec est mis en pâte avec de l'eau, filtré, séché et recristallisé dans du chloroforme pour donner 60,0 g (rendement 56%) de trifluoroacétylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4 sous forme de solide foncé, de point de fusion 193-194° C.

Analyse pour $C_{11}H_8F_3N_5O$:

Calculé:	C 46,65	H 2,85	N 24,73%
Trouvé:	C 46,72	H 2,76	N 25,09%

Exemple 8:

Préparation de la méthoxy-3 (trifluorométhyl-3' phényl)-5 triazine-1,2,4.

Dans un flacon de 500 ml convenablement équipé, on introduit 250 ml de méthanol, du sodium (1,4 g, soit 0,05 atome-gramme). Après la réaction du sodium, on ajoute dans le flacon 10,8 g, soit 0,04 mol, de méthylthio-3 (trifluorométhyl-3' phényl)-5 triazine-1,2,4 et on laisse les produits au repos, à température ambiante, pendant 18 h. Puis on fait passer du dioxyde de carbone gazeux dans le flacon pendant 15 min, on filtre le produit précipité et on le met au rebut. On évapore le filtrat sous vide et le produit résultant est extrait avec 600 ml d'hexane. On obtient 9,7 g (rendement 63,4%) de méthoxy-3-(trifluorométhyl-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, de point de fusion 95-97° C.

Analyse pour $C_{11}H_8F_3N_3O$:

Calculé:	C 51,77	H 3,16	N 16,47%
Trouvé:	C 51,58	H 3,27	N 16,28%

Exemple 9:

Préparation de la méthylthio-3 (furyl-2')5triazine-1,2,4.

Dans un flacon de 1000 ml muni d'un agitateur magnétique, d'un manchon chauffant et d'un condenseur, on introduit du furyl-2 glyoxal brut (11,7 g, soit 0,9 mol), 400 ml d'éthanol, de l'iodhydrate de S-méthylthiosemicarbazide (210 g, soit 0,9 mol) et de la pyridine (71,2 g, soit 0,9 mol). On chauffe les produits à reflux pendant 1 h, on les refroidit et évapore sous vide l'éthanol. Le produit résultant est extrait avec 3 l d'hexane et on obtient 20,0 g (rendement 11,5%) de méthylthio-3 (furyl-2')-5 triazine-1,2,4, de point de fusion 88-90° C.

Analyse pour $C_8H_7N_3OS$:

Calculé:	C 49,72	H 3,65	N 21,75%
Trouvé:	C 49,40	H 3,69	N 21,85%

Exemple 10:

Préparation de la méthylthio-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4.

Dans un flacon de 200 ml convenablement équipé, on introduit de l'iodhydrate de S-méthylthiosemicarbazide (222,4 g, soit 0,954 mol) et 700 ml d'éthanol qui sont chauffés à 60° C. Un mélange de diacétyle (82,1 g, soit 0,954 mol) et de pyridine (75,9 g, soit 0,96 mol) est ajouté dans le flacon pendant une période de plus de 15 min. On chauffe les produits à reflux pendant 2 h et on distille l'éthanol. On ajoute dans le flacon environ 1200 ml d'eau et le mélange résultant est extrait avec du chloroforme. On évapore sous vide le chloroforme et l'huile résultante est placée dans un flacon de 200 ml pour effectuer

une distillation sous vide. On obtient 105,5 g (rendement 71,2%) de méthylthio-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4, de point d'ébullition 100-102°C à 13,3 Pa (0,1 mm de Hg).

Analyse pour $C_6H_9N_3S$:

Calculé:	C 46,42	H 5,84	N 27,07%
Trouvé:	C 47,03	H 6,12	N 26,18%

Exemple 11:

Préparation d'allyloxy-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4.

Dans un flacon de 250 ml, équipé comme précédemment, on introduit 125 ml d'alcool allylique, du sodium (1,8 g, soit 0,08 atome-gramme). Après la fin de la réaction du sodium, on ajoute dans le flacon la méthylthio-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4 (10,8 g, soit 0,07 mol) et on laisse les produits au repos, à température ambiante, pendant 18 h. On fait passer le dioxyde de carbone gazeux dans le flacon pendant 20 min et on verse les produits dans l'eau. On extrait la solution par du chloroforme, on évapore le chloroforme sous vide et on introduit le produit résultant dans un flacon de 50 ml pour effectuer une distillation sous vide. On obtient 8,5 g (rendement 73,5%) d'allyloxy-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4, de point d'ébullition 84-86°C à 10,6 Pa (0,08 mm de Hg).

Analyse pour $C_8H_{11}N_3O$:

Calculé:	C 58,16	H 6,71	N 25,44%
Trouvé:	C 57,05	H 6,73	N 25,64%

Exemple 12:

Préparation de méthylthio-3 (pyridyl 2')-5,6 triazine-1,2,4.

On ajoute à une solution d'iodhydrate de S-méthylthiosemicarbazide (23 g, soit 0,1 mol) dissous dans de l'eau glacée (200 ml), une solution de pyridyl-2' glyoxal (21 g, soit 0,1 mol) et du bicarbonate de sodium (9 g, soit 0,11 mol) dans de l'éthanol à 50% (250 ml). Pendant l'addition, du gaz s'échappe et on effectue l'addition lentement tout en refroidissant. Quand le gaz a cessé de s'échapper, on agite le mélange pendant 15 h à température ambiante. Le mélange est dilué avec environ 200 ml d'eau et extrait plusieurs fois avec du chloroforme. Les produits obtenus par extraction avec le chloroforme sont séchés sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrés pour donner un solide jaune qui est recristallisé dans l'hexane. On obtient la méthylthio-3 (pyridyl-2')-5,6 triazine-1,2,4 (rendement 85%), de point de fusion 122-123°C.

Analyse pour $C_{14}H_{11}N_5S$:

Calculé:	C 59,79	H 3,91	N 24,91%
Trouvé:	C 59,57	H 3,90	N 25,35%

Exemple 13:

Préparation de la méthylthio-3 (indolyl-3')-5 triazine-1,2,4.

Dans un flacon de 1000 ml convenablement équipé, on introduit une solution d'indolyl-3' glyoxal (27,0 g, soit 0,15 mol) dissous dans 200 ml d'éthanol et du bicarbonate de sodium (13,2 g, soit 0,157 mol) dissous dans 50 ml d'eau à laquelle on ajoute une solution d'iodhydrate de S-méthylthiosemicarbazide (36,5 g, soit 0,157 mol) dissous dans 50 ml d'eau. Puis on chauffe le mélange à reflux pendant 48 h. Après le reflux, on verse le mélange dans de l'eau glacée et on recristallise le solide restant deux fois dans l'acétone. Puis on met ce solide sous forme de pâte avec de l'eau, on filtre et on sèche pour obtenir 2,7 g de méthylthio-3 (indolyl-3')-5 triazine-1,2,4, de point de fusion 232-234°C.

Analyse pour $C_{12}H_{10}N_4S$:

Calculé:	C 59,48	H 4,16	N 23,12%
Trouvé:	C 59,23	H 4,17	N 23,49%

Exemple 14:

Préparation de la méthylthio-3 (acétamido-4' phényl)-5,6 triazine-1,2,4.

On introduit dans un flacon de 100 ml du p-acétamidobenzyle (10 g, soit 0,0285 mol) dissous dans du diméthylformamide (50 ml) et on ajoute à cette solution une solution de $NaHCO_3$ (1,0 g) et de l'iodhydrate de S-méthylthiosemicarbazide (7 g, soit 0,03 mol). On agite le mélange à température ambiante pendant 15 h, puis on chauffe dans un bain de vapeur pendant 1 h, on refroidit et le précipité qui se forme est recueilli, lavé à l'eau, à l'acétone, séché sous pression réduite, pour donner la méthylthio-3 (acétamido-4' phényl)-5,6 triazine-1,2,4 (rendement 70%), de point de fusion 300°C.

Analyse pour $C_{20}H_{19}N_5O_2S$:

Calculé:	C 61,07	H 4,83	N 17,27%
Trouvé:	C 60,69	H 4,95	N 17,76%

Exemple 15:

Préparation de la méthylthio-3 (chloro-3' phényl)-5 triazine-1,2,4.

Dans un flacon de 500 ml convenablement équipé, on introduit du dioxyde de sélénium (34,4 g, soit 0,31 mol), 250 ml de dioxanne et 10 ml d'eau. On chauffe les produits à 60°C et on ajoute en une seule fois de la chloro-3' acétophénone (46,4 g, soit 0,3 mol). On chauffe les produits à reflux pendant 2 h, on les refroidit et on les filtre. On enlève les solvants sous vide. On dissout le (chloro-3' phényl)-2 glyoxal dans 100 ml d'éthanol et le sélénium en excès est filtré.

Dans un second flacon de 500 ml, on introduit le (chloro-3' phényl)-2 glyoxal brut (50,6 g, soit 0,3 mol) ainsi obtenu, dans 100 ml d'éthanol, de la pyridine (24,0 g, soit 0,3 mol) et de l'iodhydrate de S-méthylthiosemicarbazide (70 g, soit 0,3 mol). On chauffe les produits à reflux pendant 1 h puis on les refroidit. Le produit précipité est filtré et extrait avec 1200 ml d'hexane. On évapore l'hexane et on recristallise le produit résultant dans du méthanol (200 ml). On obtient 26,0 g (rendement 36,5%) de méthylthio-3 (chloro-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, de point de fusion 79-81°C.

Analyse pour $C_{10}H_8ClN_3S$:

Calculé:	C 50,52	H 3,39	N 17,68%
Trouvé:	C 50,70	H 3,32	N 17,64%

Exemple 16:

Préparation de méthylthio-3 bis(méthylènedioxy-3',4'phényl)-5,6 triazine-1,2,4.

Dans un flacon à fond rond de 100 ml, on introduit du méthylènedioxy-3,4 benzyle (5 g, soit 0,016 mol) dissous dans un mélange éthanol/diméthylformamide. On ajoute à cette solution de l'iodhydrate de S-méthylthiosemicarbazide (4,0 g, soit 0,18 mol) et du bicarbonate de sodium (2,0 g, soit 0,2 mol). Quand il ne s'échappe plus de gaz, on chauffe à reflux le mélange, en agitant pendant 4 h. Après refroidissement, on récupère un solide jaune qui s'est formé, on le lave plusieurs fois avec de l'acétone et de l'éther, et on le sèche sous pression réduite pour obtenir la méthylthio-3 bis(méthylène-dioxy-3',4' phényl)-5,6 triazine-1,2,4 (rendement 80%), de point de fusion 207-209°C.

Analyse pour $C_{16}H_{13}N_3O_4S$:

Calculé:	C 58,86	H 3,54	N 11,44%
Trouvé:	C 58,80	H 3,57	N 11,31%

Exemples 17 à 111:

On prépare les composés suivants en utilisant les procédés de synthèse précédents en choisissant de façon appropriée le réactif glyoxal substitué pour faire la condensation de l'iodhydrate de S-méthylthiosemicarbazide et la transformation du dérivé méthylthio-3 triazine-1,2,4 résultant ou, quand c'est approprié, en choisissant une α-dicétone substituée pour la condenser avec un semicarbazide, faire une cyclisation et une chloration pour obtenir le dérivé chloro-3

triazine-1,2,4, pour le transformer en triazines-1,2,4 substituées en position 3, monosubstituées en position 5 ou disubstituées en position 5,6. (P.F. = point de fusion et P.E. = point d'ébullition.)

Exemple 17: méthoxy-3 méthyl-5 triazine-1,2,4, P.F. 87-89°C.

Exemple 18: méthoxy-3 t-butyl-5 triazine-1,2,4, P.F. 45-46°C.

Exemple 19: méthylthio-3 (trifuorométhyl-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 123-125°C.

Exemple 20: méthoxy-3 (furyl-2')-5 triazine-1,2,4, P.F. 96-97°C.

Exemple 21: éthoxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4, P.F. 48-49°C.

Exemple 22: méthoxy-3 (naphtyl-2')-5 triazine-1,2,4, P.F. 130-131°C.

Exemple 23: méthoxy-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4, P.E. 55-57°C à (0,05 mm de Hg) 6,7 Pa.

Exemple 24: isopropoxy-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4, P.E. 75-78°C à (0,5 mm de Hg) 66,5 Pa.

Exemple 25: hydrazino-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 126-127°C.

Exemple 26: méthoxy-3 di(méthyl-4'phénoxy)-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 128-129°C.

Exemple 27: méthoxy-3 di(pyridyl-2')-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 132-133°C.

Exemple 28: β-hydroxyéthyl amino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, P.F. 152-153°C.

Exemple 29: méthoxy-3 (naphtyl-1')-5 triazine-1,2,4, P.F. 76-77°C.

Exemple 30: méthoxy-3 (naphtyl-2')-5 triazine-1,2,4, P.F. 130-131°C.

Exemple 31: n-propoxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4, P.F. 44-45°C.

Exemple 32: méthylthio-3 (méthoxy-3' hydroxy-4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 190-191,5°C.

Exemple 33: méthylthio-3 (diméthoxy-3',4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 148-151°C.

Exemple 34: méthylthio-3 (adamantyl-1')-5 triazine-1,2,4, P.F. 140-141°C.

Exemple 35: méthylthio-3 (benzofuryl-2')-5 triazine-1,2,4, P.F. 134-135°C.

Exemple 36: méthoxy-3 (adamantyl-1')-5 triazine-1,2,4, P.F. 101-102°C.

Exemple 37: méthylthio-3 cyclopropyl-5 triazine-1,2,4, P.F. 44-46°C.

Exemple 38: méthoxy-3 (diméthoxy-3',4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 167-169°C.

Exemple 39: méthylthio-3 (triméthyl-2',4',6' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 97-98°C.

Exemple 40: méthylthio-3 (morpholino-4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 127-128°C.

Exemple 41: méthoxy-3 cyclopropyl-5 triazine-1,2,4, P.E. 119-121°C à (1,8-2,1 mm Hg) 239,5-279,5 Pa.

Exemple 42: méthylthio-3 (difluoro-2',4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 79-80°C.

Exemple 43: méthylthio-3 (bromo-4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 153-154°C.

Exemple 44: méthylthio-3 (méthoxy-4', phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 118-119°C.

Exemple 45: méthoxy-3 (bromo-4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 108-109°C.

Exemple 46: méthoxy-3 (méthoxy-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 106-107°C.

Exemple 47: allyloxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4, P.E. 155°C à (0,3 mm Hg) 40 Pa.

Exemple 48: méthoxy-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 78-79°C.

Exemple 49: pas d'exemple.

Exemple 50: (N-méthyl N-(β-hydroxyéthyl)amino)-3 bis-(méthoxy-4' phényl)-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 108-110°C.

Exemple 51: chloro-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 152-155°C.

Exemple 52: (cisdiméthyl-2',5' pyrrolidyl)-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 131-134°C.

Exemple 53: phénoxy-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 123-125°C.

Exemple 54: méthylthio-3 bis(chloro-4' phényl)-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 142-143°C.

Exemple 55: (N-méthyl N-β-hydroxyéthylamino)-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 101-104°C.

Exemple 56: benzylthio-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 47-48°C.

Exemple 57: méthylthio-3 (nitro-4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 218-219°C.

Exemple 58: méthoxy-3 (difluoro-2',4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 91-93°C.

Exemple 59: méthylthio-3 phényl-5 triazine-1,2,4 (sel iodhydrate), P.F. 191-192°C.

Exemple 60: (méthyl-4' phénoxy)-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 154-157°C.

Exemple 61: éthoxy-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 73-74°C.

Exemple 62: méthylthio-3 (éthyl-4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 71-72°C.

Exemple 63: (méthoxy-4' phénoxy)-3 phényl-5 triazine-1,2,4, P.F. 149-151°C.

Exemple 64: n-pentoxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4, P.F. 36-38°C.

Exemple 65: n-butoxy-3 triazine-1,2,4, P.E. 129-138°C à (13 mm Hg), 1730 Pa.

Exemple 66: méthoxy-3 (thiényl-2')-5 triazine-1,2,4, P.F. 129-130°C.

Exemple 67: hydrazino-3 (trifluorométhyl-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 140-142°C.

Exemple 68: méthylthio-3 (méthoxy-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 96-97°C.

Exemple 69: méthoxy-3 (méthoxy-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 106-107°C.

Exemple 70: méthylthio-3 (chloro-5' thiényl-2')-5 triazine-1,2,4, P.F. 149-150°C.

Exemple 71: méthylthio-3 (naphtyl-1')-5 triazine-1,2,4, P.F. 116,5-118°C.

Exemple 72: méthylthio-3 (méthyl-4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 160-161°C.

Exemple 73: (N-méthyl N-(β-hydroxyéthyl)amino)-3 phényl-5 triazine-1,2,4, P.F. 90-91°C.

Exemple 74: méthylthio-3 (chloro-4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 165-166°C.

Exemple 75: méthoxy-3 (chloro-3' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 93-94°C.

Exemple 76: méthylthio-3 bis(furyl-2')-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 92-92°C.

Exemple 77: hydrazino-3 bis(furyl-2')-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 168-169°C.

Exemple 78: méthyl-3 bis(méthyl-4' phényl)-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 166-167°C.

Exemple 79: méthylsulfonyl-3 diméthyl-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 97-98°C.

Exemple 80: méthylthio-3 bis(diméthoxy-3',4' phényl)-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 130-131°C.

Exemple 81: (pyridyl-2')-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 191-193°C.

Exemple 82: méthoxy-3 phényl-6 triazine-1,2,4, P.F. 94-95°C.

Exemple 83: méthylthio-3 (méthoxy-3' benzyloxy-4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 158-159°C.

Exemple 84: méthylthio-3 (anthracényl-9')-5 triazine-1,2,4, P.F. 181-184°C.

Exemple 85: méthoxy-3 (anthracényl-9')-5 triazine-1,2,4, P.F. 195-195°C.

Exemple 86: méthylthio-3 (méthylènedioxy-3',4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 166-167°C.

Exemple 87: méthylthio-3 diphénylméthyl-5 triazine-1,2,4, P.F. 162-163°C.

Exemple 88: méthylthio-3 (éthoxy-4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 119-120°C.

Exemple 89: méthoxy-3 (triméthyl 2',4',6' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 96-97°C.

Exemple 90: hydroxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4, P.F. 235-237°C.

Exemple 91: méthoxy-3 (méthoxy-4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 106-107°C.
Exemple 92: méthoxy-3 bis(diméthoxy-3',4' phényl)-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 83-84°C.
Exemple 93: méthylthio-3 bis(méthoxy-4', phényl)-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 152-153°C.
Exemple 94: pas d'exemple.
Exemple 95: isopropoxy-3 diphényl-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 96-98°C.
Exemple 96: méthoxy-3 bis(chlorophényl-4')-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 146-147°C.
Exemple 97: pas d'exemple.
Exemple 98: méthoxy-3 (chloro-4' phényl)-5 triazine-1,2,4 P.F. 131-133°C.
Exemple 99: pas d'exemple.
Exemple 100: méthoxy-3 (benzofuryl-2')-5 triazine-1,2,4, P.F. 139-140°C.
Exemple 101: méthoxy-3 (méthylènedioxy-3',4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 129-130°C.
Exemple 102: méthoxy-3 (morpholino-4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 122-123°C.
Exemple 103: méthylthio-3 (chloro-2' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 68-69°C.
Exemple 104: méthoxy-3 bis(furyl-2')-5,6 triazine-1,2,4, P.F. 105-107°C.
Exemple 105: méthoxy-3 phényl-5 méthyl-6 triazine-1,2,4, P.F. 72-74°C.
Exemple 106: n-nonylthio-3 phényl-5 triazine-1,2,4, P.F. 47-49°C.
Exemple 107: adamantanoylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, P.F. 218-220°C.
Exemple 108: propionylhydrazino-3 (chloro-4' phényl)-5 triazine-1,2,4, P.F. 213-214°C.
Exemple 109: acétylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, P.F. 181-183°C.
Exemple 110: cyclohexanoylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, P.F. 208-209°C.
Exemple 111: hexanoylhydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4, P.F. 198-200°C.

Les exemples suivants illustrent en outre la préparation de dérivés carbobenzyloxy α-aminoacylhydrazino protégés en position N et des dérivés α-aminoacylhydrazino selon la présente invention.

Exemple 112:

Préparation de glycine-N-carbobenzyloxy(phényl-5triazine-1,2,4 yl-3)-2 hydrazide.

On dissout dans la pyridine (séchée sur BaO) de la carbobenzyloxyglycine (2,1 g, soit 0,01 mol) et on la refroidit à −10°C, sous atmosphère inerte. Le dicyclohexylcarbodiimide (2,1 g, soit 0,01 mol) est dissous dans la pyridine chaude et ajouté avec une seringue. On dissout dans la pyridine l'hydrazino-3 phényl-5 triazine-1,2,4 (1,9 g, soit 0,01 mol) et on l'ajoute goutte à goutte avec une seringue dans le mélange réactionnel agité à −10°C. On enlève le bain de glace et laisse le mélange au repos à température ambiante pendant 5 h. Le précipité qui se forme est enlevé par filtration et identifié comme étant de la dicyclohexylurée et mis au rebut. La solution est concentrée et l'huile visqueuse est reprise dans l'acétate d'éthyle chaud. L'addition d'une faible quantité d'éther de pétrole et le refroidissement permettent la formation du composé désiré sous forme d'une poudre jaune, de point de fusion 166-167°C.

Analyse pour $C_{19}H_{18}N_6O_3$:

Calculé:	C 60,82	H 4,77	N 22,22%
Trouvé:	C 61,05	H 5,25	N 21,91%

Exemple 113:

Préparation du dibromhydrate hydraté de N_2-(phényl-5 triazine-1,2,4 yl-3) glycine hydrazide.

On introduit dans un flacon Erlenmeyer de 500 ml du glycine-N-carbobenzyloxy(phényl-5 triazine-1,2,4 yl-3)-2 hydrazide (16,0 g, soit 0,045 mol) dissous dans l'acide acétique glacial (100 ml). A cette solution, on ajoute 100 ml de HBr/AcOH 4N et on laisse le flacon pendant 1 h à température ambiante en agitant par intermittence. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther anhydre en excès (300 ml) et laissé au repos à 5°C pendant 12 h; il se forme un solide rouge qui est recueilli et qui est mis plusieurs fois sous forme pâteuse dans l'éther. En séchant dans un four sous vide pendant 12 h, le composé désiré est recueilli sous la forme d'un solide jaune pâle de point de fusion 220-221°C.

Analyse pour $C_{11}H_{12}N_6O.2HBr.H_2O$:

Calculé:	C 31,13	H 3,77	N 19,81%
Trouvé:	C 31,10	H 3,90	N 20,10%

Les composés suivants sont préparés de manière semblable en utilisant les procédés de synthèse ci-dessus, en choisissant de façon appropriée le réactif n-carbobenzyloxyaminoacide et par séparation du groupe protecteur de l'azote.

Exemple 114: dibromhydrate hydraté de N_2-(p-chlorophényl-5 triazine-1,2,4 yl-3) alanine-hydrazide, P.F. 252-254°C.
Exemple 115: dibromhydrate hydraté de N_2-(phényl-5 triazine-1,2,4 yl-3) valine, P.F. 274-275°C.
Exemple 116: dibromhydrate hydraté de N_2-(phényl-5 triazine-1,2,4 yl-3) phénylalanine, P.F. 264-265°C.

Activité pharmacologique

On mentionne ci-dessous les résultats d'études démontrant les effets anti-inflammatoires, analgésiques, hypotensifs et les effets sur le système nerveux central indiqués, observés en administrant des doses efficaces des composés préférés typiques selon la présente invention et on mentionne aussi ci-dessous le procédé utilisé pour évaluer l'activité pharmacologique.

A) Essai concernant l'effet anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire, par exemple l'efficacité pour prévenir et empêcher la formation de tissus à granulomes, est prouvée par inhibition relative de l'œdème induit par la carraghénine, en déterminant la diminution de l'œdème expérimental induit dans la patte arrière d'un rat par injection de carraghénine. Le procédé employé est une variante du procédé de Winter *et al.*, «Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.», 111: 544 (1962). Le dispositif utilisé pour mesurer le volume de la patte est une adaptation du procédé de déplacement de l'eau décrit par Adamkiewicz *et al.*, «Can. J. Biochem. Physiol.», 33: 332 (1955). Les composés à essayer sont administrés oralement, 1 h avant l'injection intraplantaire de 0,05 ml d'une solution stérile à 1,0% de carraghénine dans la patte arrière gauche de rats mâles (race Long Evans), pesant environ entre 130 et 200 g. A un temps de gonflement maximal (3 h), on calcule le volume de l'œdème en faisant la différence des volumes des pattes.

Le tableau I mentionne les résultats obtenus (indiqués sous forme de réduction de l'œdème en pour-cent par rapport aux valeurs de contrôle avec la phénylbutazone) aux doses indiquées pour chacun des composés mentionnés.

B) Essai concernant l'effet analgésique.

On emploie l'essai de contorsion induite par la phénylquinone pour évaluer l'activité analgésique, selon le procédé suivant:

La phénylquinone (phényl p-benzoquinone N° 7104, Eastman Organic Chemicals) est mise sous la forme d'une solution aqueuse à 0,02% dans de l'alcool éthylique à 5%. Les solutions de phénylquinone sont repréparées deux fois par jour. Les agents standards de référence et les composés à essayer sont dissous ou mis en suspension dans une solution de méthylcellulose à 0,25%. On administre à un groupe de contrôle composé de 10 souris (souris mâles Carworth CF_1) la solution de phénylquinone à 0,02% à une dose de 0,25 ml par souris. Les souris sont enfermées individuellement et on les observe attentivement pendant 10 min pour étudier les contorsions. Le début des contorsions commence en 3 min et 100% des souris doivent avoir

des contorsions pendant 10 min. On administre oralement les composés à essayer à des groupes de 10 souris. Le volume donné est de 0,01 ml/g de poids du corps. On peut étudier l'activité 15, 30, 60 et 120 min après absorption par voie orale. Quand l'intervalle de temps mentionné pour un groupe de dose est terminé, les souris reçoivent de la phénylquinone par le péritoine. Un blocage complet du syndrome de contorsion pendant une période d'observation de 10 min pour une souris quelconque est considéré comme étant une réponse analgésique positive pour la souris. Réciproquement, si une souris a en définitive une fois des contorsions, elle n'est pas considérée comme étant protégée. Le nombre de souris qui n'ont pas de contorsions dans un groupe, multiplié par 10, est égal au pourcentage d'analgésie pour cette dose et pour cet intervalle de temps.

Les composés essayés, les doses administrées et la réponse analgésique sont rassemblés dans le tableau II.

C) Essai concernant l'effet antihypertensif.

Des rats spontanément hypertensifs, âgés de 12 à 16 semaines, sont utilisés pour cet essai. On détermine les pressions sanguines systoliques par le procédé de pose d'un manchon sur les queues des rats, en utilisant des transducteurs à condensateurs pour la détection de la pression, un manomètre anéroïde pour mesurer la pression et un oscilloscope pour visualiser la disparition ou l'apparition de la pression de la pulsation. Les battements du cœur sont mesurés par un biotachomètre. On choisit des groupes de cinq rats possédant des pressions sanguines systoliques de 22600 Pa (170 mm de Hg) ou plus, et les composés à essayer sont administrés aux doses indiquées (par voie orale) sous la forme d'une solution ou d'une suspension dans de la méthylcellulose à 0,25% (MC) à un volume de 5 ml/kg. Un groupe sert de groupe de contrôle et reçoit le support MC. 24 h après l'absorption des doses, on enregistre la pression sanguine systolique et la fréquence des battements du cœur. Une deuxième dose de composés est administrée et on détermine la pression sanguine et la fréquence des battements du cœur 4 et 24 h après la prise de la deuxième dose.

Les résultats observés sont rassemblés dans le tableau III.

D) Essai psychotrope

L'activité sur le système nerveux central de certains des composés préférés selon la présente invention est déterminée en utilisant les procédés d'essais neuropharmacologiques suivants.

Pour ces déterminations, on utilise des souris mâles blanches de la race de Carworth Farm (CF_1) pesant 18 à 22 g. Le composé à essayer, en fonction de la solubilité, est mis en suspension dans une solution de méthylcellulose aqueuse à 0,25%. On administre les doses par injections par le péritoine, suivant une progression logarithmique et par étapes. Les doses employées habituellement sont de 10, 30, 100 et 300 mg/kg en utilisant quatre souris mâles pour chaque dose. Comme cet essai est réalisé par étapes, la première dose administrée est de 300 mg/kg. On injecte cette dose aux souris et on observe les changements importants produits par le médicament, tels que des effets sur le comportement, des effets neurologiques, sur l'autonomie des animaux, et toxiques.

On observe les animaux constamment pendant 1 h et, si aucun signe d'activité pharmacologique ou toxique n'est présent à la fin de la première heure, on vérifie de temps en temps l'activité, et ce toutes les 15 min pendant 2 h consécutives. A la fin de la troisième heure d'observation, si aucun changement important n'a eu lieu dans le comportement des souris, on considère, sous condition, que le composé est inactif et on surveille par intermittence les animaux pendant 48 h. D'autres doses inférieures à 300 mg/kg ne sont pas administrées dans ce cas. Par contre, si des changements pharmacologiques effectifs ont lieu dans les trois premières heures après l'absorption du médicament à 300 mg/kg, on administre des doses supplémentaires, et les animaux sont observés pour voir les changements dans leur comportement. La période d'observation commence immédiatement après l'injection et les animaux sont observés de façon continue pendant 3 h et observés par intermittence ensuite pendant 48 h. On observe les animaux, et les signes et les symptômes d'activité pharmacologique sont enregistrés de façon continue jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'autres symptômes et jusqu'à ce que les symptômes ayant apparu ne soient plus présents. On observe les animaux dans un environnement donné consistant en une superficie de 97 cm^2, les mouvements n'étant pas empêchés. Il est très important que les animaux soient libres de bouger pour évaluer l'orientation spatiale, la vivacité et l'activité motrice spontanée. On observe systématiquement les animaux et on les manipule pour mesurer le choc, l'effet maximal, la durée et les caractéristiques de l'action des médicaments.

Les caractéristiques principales que l'on observe pour l'activité du système nerveux central des composés indiqués sont rassemblées dans le tableau IV.

Comme conséquence des niveaux d'activité pour l'essai anti-inflammatoire contre la carraghénine, certains composés de l'invention sont soumis à une évaluation plus profonde de leurs propriétés, en faisant l'essai concernant l'arthrite induite par un adjuvant. Cet essai nécessite un mois (depuis le jour 0 jusqu'au jour 31) pour être terminé. Pendant les 17 premiers jours (0 à 17), la maladie est dans la phase de développement, tandis que, pendant le reste du mois (18 à 31), la maladie est dans son développement complet. Les résultats de cet essai, donnés en termes de pourcentage de réduction du gonflement de la patte arrière des rats, sont donnés dans le tableau V.

Le procédé employé est essentiellement celui de Mewbould, «Brit. J. Pharmacol.», 21: 127, 1963. On étudie les composés à essayer pendant la phase de développement de l'arthrite et pendant la phase de stabilité de l'arthrite. Des groupes séparés de 12 rats absorbent oralement les composés en utilisant la méthylcellulose comme excipient. Pendant l'étude de la maladie progressant, l'absorption des composés à essayer commence le jour 1 et, le jour 2, on injecte à chaque aninal, dans la patte arrière gauche, 0,5 ml/kg d'une suspension à 0,5% de *Mycobacterium/tuberculosis* tué par la chaleur. On mesure les volumes des pieds par un procédé de déplacement d'eau, le jour auquel on a administré les *Mycobacterium* et encore les jours 3, 10 et 17. On administre une fois par jour les composés à essayer. En même temps, on enregistre journellement les poids des corps, et les animaux sont examinés en ce qui concerne l'étendue de l'inflammation et le degré des lésions secondaires. Pour étudier la maladie dans sa phase stable, on injecte à un autre groupe de rats les *Mycobacterium* et on mesure les volumes des pieds. Après 20 d, on mesure à nouveau les volumes, on commence à administrer les composés à essayer et on continue pendant 11 d. On répète les mesures du volume des pieds le jour 27 et le jour 31. L'étendue de l'inflammation et le degré de lésion sont enregistrés journellement ainsi que les poids des corps. On mesure l'action des composés à essayer par la réduction en pour-cent des volumes des pattes arrière gauches par rapport au volume des pattes arrière des groupes de contrôle.

Comme on l'a indiqué précédemment, certains des composés de l'invention présentent aussi une excellente activité antipyrétique. Comme on le voit sur le tableau VI comparatif, la méthoxy-3 phényl-5 triazine-1,2,4 (composé de l'exemple 2), par exemple, possède une activité comparable à celle de l'aspirine. On mesure l'activité antipyrétique en utilisant le procédé habituel d'essai de fièvre induite par la levure (15% d'une solution de levure est injectée à deux endroits).

Comme on le voit sur les tableaux, les composés de la présente invention présentent une activité pharmacologique élevée. De plus, les composés de la présente invention possèdent certaines propriétés avantageuses qui les rendent particulièrement intéressants pour être utilisés pour les méthodes thérapeutiques mentionnées ci-dessus et pour être utilisés dans les compositions selon l'invention. Par exemple, les composés de triazine-1,2,4 substitués de l'invention, par suite d'absence de groupe formant des acides, sont considérés à l'heure actuelle comme non ulcérogéniques. De plus, les composés de l'invention ne sont pas des stéroïdes et, en conséquence, n'ont pas les

effets secondaires souvent associés avec les stéroïdes. Quelques-uns des composés hypotensifs préférés de la présente invention, par exemple les composés de l'exemple 7, possèdent à la fois une action rapide ainsi qu'une activité se prolongeant longtemps, propriétés particulièrement importantes pour le traitement chimiothérapique de l'hypertension. Il est aussi important de noter que les composés préférés substitués en position 5 de l'invention sont relativement plus solubles dans l'eau et dans les solvants organiques que les composés disubstitués en position 5-6 suggérés dans la technique antérieure, ce qui est particulièrement avantageux du point de vue des formulations.

Bien que l'invention ait été décrite en ce qui concerne certains modes de réalisation préférés, on peut effectuer tout changement, modification et substitution, sans sortir du cadre de la présente invention. Par exemple, on peut utiliser des dosages actifs autres que ceux cités ci-dessus, du fait des variations de la sensibilité des mammifères traités, de la sévérité du mal, par exemple de l'inflammation, de la fièvre, de la douleur, etc., et des effets contraires en relation avec les doses administrées, si on en observe, et considérations analogues. D'autre part, l'activité pharmacologique spécifique observée peut varier en fonction du composé actif particulier choisi ou selon qu'on utilise différents composés actifs en combinaison ou en présence d'excipients pharmaceutiques convenables, ainsi que du genre de formulation et du mode d'absorption employé. De telles variations ou différences dans les résultats sont en accord avec les buts et les principes de la présente invention.

Tableau I

Essai avec la carraghénine

Composé de l'exemple N°	Dose (mg/kg)	Réduction de l'œdème (%)
1	175	27
2	200	86
3	40	55
3A	100	76
4	150	57
5	175	82
6	200	51
7	150	41
8	100	77
9	200	39
10	70	54
11	200	63
12	200	19
13	200	71
14	200	12
17	200	8
18	200	64
19	200	51
20	175	70
21	200	96
22	200	7
23	40	4
24	200	37
25	40	46
26	200	12
27	200	46
28	200	43
29	200	22
30	200	7
31	200	51
32	200	5
33	200	32
34	200	17
35	200	2

Tableau I (suite)

Essai avec la carraghénine

Composé de l'exemple N°	Dose (mg/kg)	Réduction de l'œdème (%)
36	150	30
37	200	86
38	200	52
39	200	7
40	200	19
41	200	57
42	150	10
43	200	20
44	200	18
45	200	33
46	200	17
47	200	67
48	200	17
50[1]	200	67
51	200	4
52	200	22
53	200	7
54	200	7
55	200	23
56	200	52
57	200	16
58	150	36
59	150	14
60	200	18
61	200	12
62	200	33
63	200	15
64	200	29
108	100	40
113	50	32

[1] Exemple comparatif. Voir brevet américain N° 3948894.

Tableau II

Essai concernant des contorsions induites par la phénylquinone (contrôle en %)

Composé de l'exemple N°	Dose (mg/kg)	15 min	30 min	60 min
1	50	10	—[1]	—
	100	—	10	—
2	12,5	10	30	30
	25	40	60	50
	50	90	80	70
3	30	—	30	—
	70	—	90	—
	100	100	—	—
3A	100	60	30	30
4	100	—	20	—
5	25	—	20	—
6	25	20	—	—
	50	—	70	—
	100	—	10	—
7	100	—	50	—
8	15	50	—	10
9	70	—	10	—
10	50	—	50	10
	100	—	70	20
11	100	—	30	—

Tableau II (suite)

Essai concernant des contorsions induites par la phénylquinone (contrôle en %)

Composé de l'exemple N°	Dose (mg/kg)	15 min	30 min	60 min
12	100	—	10	20
15	60	10	—	—
18	50	—	40	—
19	30	—	20	—
20	30	—	10	—
22	100	20	10	10
24	70	—	10	—
25	10	20	10	—
	12,5	—	20	—
	25	—	90	—
26	25	10	10	10
	50	40	10	20
	100	20	50	50
28	100	30	10	10
29	30	10	—	—
	100	10	—	—
	50	—	10	—
31	100	10	—	—
32	100	30	10	10
34	100	30	10	—
35	100	10	10	10
37	100	20	—	—
38	100	—	20	10
39	100	10	—	10
40	100	30	10	—
42	100	20	10	—
43	100	10	10	10
44	100	10	10	20
50	25	30	40	20
	50	60	50	40
	100	70	100	80
52	100	—	30	10
53	100	20	—	10
54	100	10	—	—
55	100	20	—	—
65	50	—	10	—
66	25	20	10	—
	50	80	50	20
	60	100	80	40
67	25	—	20	10
	50	70	30	30
	100	10	60	40
68	30	10	—	—
69	50	10	20	20
	100	10	20	10
70	50	10	20	10
	100	10	20	10
71	100	—	10	20
72	100	20	—	—
73	100	10	—	—
74	100	10	—	—
75	60	100	90	70
76	30	10	—	—
77	25	20	20	20
	75	20	10	10
78[2]	50	20	20	20
	100	50	80	50
79	100	—	30	30
80	100	10	10	—
81	100	10	20	—

Tableau II (suite)

Essai concernant des contorsions induites par la phénylquinone (contrôle en %)

Composé de l'exemple N°	Dose (mg kg)	15 min	30 min	60 min
82	25	10	—	—
	50	10	10	—
83	100	10	—	—
84	100	—	10	20
85	100	10	—	—
86	100	20	—	—
87	100	10	—	10
88	100	10	—	—
89	100	10	—	10
90	100	—	—	20
91	100	30	10	—
92	100	10	10	—
93	100	20	30	30
95	100	10	10	20
96	100	—	30	10
108	25	30	50	50
114	50	50	50	60
116	100	30	60	60

[1] Le tiret indique qu'on n'a pas effectué l'essai pour l'intervalle de temps donné.

[2] Voir brevet belge N° 839469.

Tableau III

Essai concernant l'action antihypertensive

Composé de l'exemple N°	Dose (mg/kg)	Baisse moyenne (mm de Hg)					
		4 h	24 h	4 h	24 h	28 h	48 h
3	50	30	43	58	60	—	—
3A	100	0	49	56	92		
3B	100	0	41	48	73		
3C	100	55	70	—	90		
7	50	0	25	56	59		
	100	51	29	70	88	63	45
20	100	30	0	54	38		
28	100	10	2	10	2	—	—
41	100	28	9	1	8	—	—
46	100	17	22	12	19	—	—
61	100	2	4	18	11		
67	100	26	0	48	40		
78	100	8	+5	11	12		
98	100	0	0	37	29	—	—
100	50	+1	0	0	11	—	—
101	50	3	7	9	3	—	—
102	100	11	4	7	12	—	—
103	100	2	10	10	13	—	—
107	100	49	86	41	36		
108	100	47	79	107	111		
109	100	40	94	106	104		
111	100	53	53	81	68		
112	100	32	37	47	36		
113	50	41	35	105	91		
114	100	44	58	91	103		
115	100	23	17	37	44		
116	100	26	38	75	82		

Tableau IV

Profil neuropharmacologique

Composé de l'exemple N°	Doses (mg/kg)	Activité sur le système nerveux central
3	300, 100, 30, 10	Antidépressif
4	300, 100, 30	Antidépressif
5	300, 100, 30, 10	Antidépressif
10	300, 100, 30	Antidépressif
11	300, 100	Hypnotique
12	300, 100, 30	Hypnotique
19	300, 100, 30, 10, 3	Sédatif
25	300, 100, 30, 10	Antidépressif
48	300, 100, 30	Décontracte les muscles
65	300, 100, 30	Antidépressif
73	300, 100	Hypnotique
104	300, 100, 30	Hypnotique

Tableau V

Essai concernant l'arthrite induite par un adjuvant (réduction en %)

Composé de l'exemple N°	Dose (mg/kg)	Jour 3	Jour 10	Jour 17	Jour 20	Jour 27	Jour 31
2	40	39	23	0			
	80	40	18	0			
	120	30	13	21			
7	50	30	30	39	4	24	29

Tableau VI

Essai concernant l'effet antipyrétique

	Températures en °C à:		
	0 h	18 h	19 h 30 min
Composé de l'exemple 2 (100 mg/kg)	38,1	39,0	35,3
Contrôle (méthylcellulose)	38,2	39,4	39,6
Aspirine (100 mg/kg)	38,0	38,8	37,8

633541
1 feuille

Schéma A de réactions

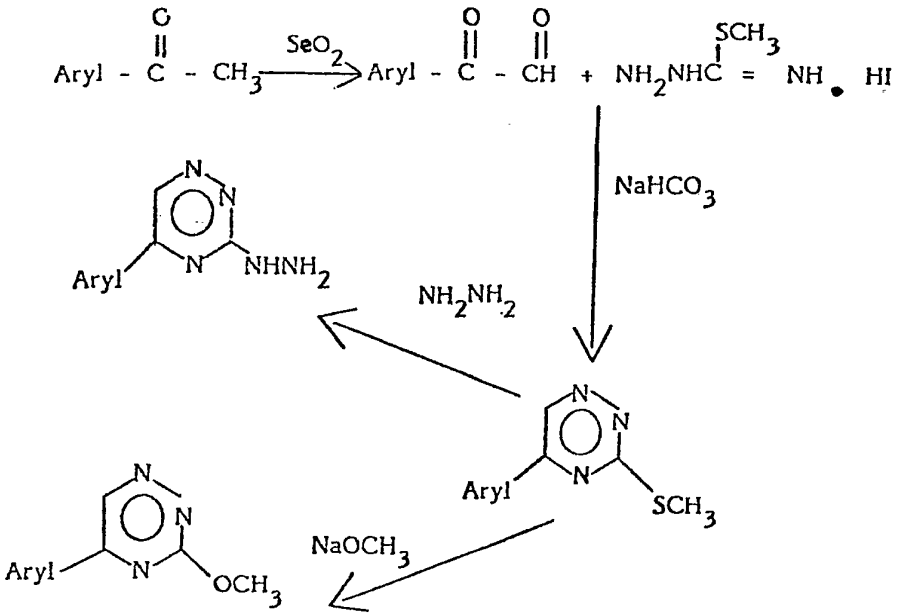
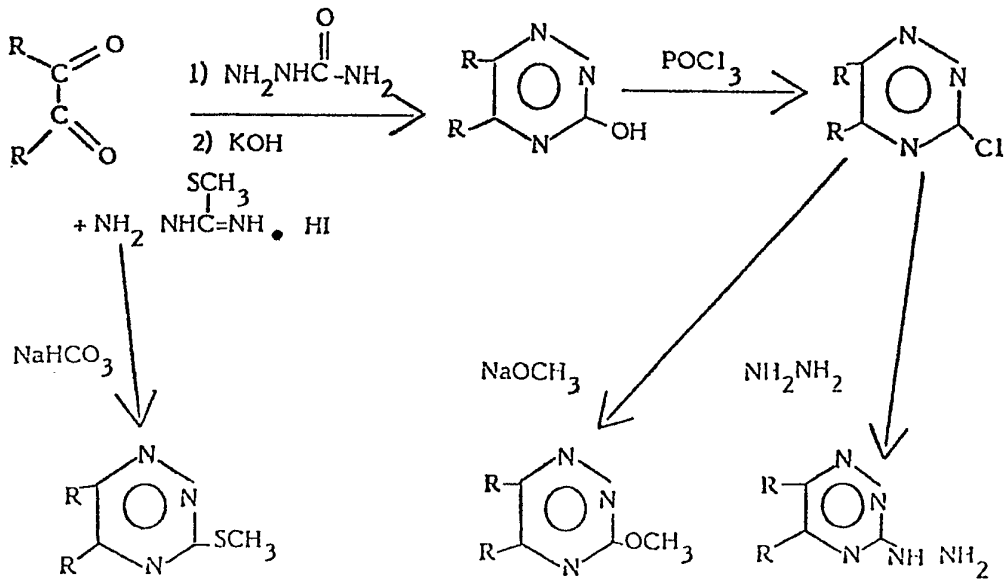



Schéma B de réactions