

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 615 393**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **88 06725**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : A 61 K 31/53 // C 07 D 401/12; (C 07 D 401/12,  
213:82, 251:18).

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 19 mai 1988.

③0 Priorité : JP, 20 mai 1987, n° 62/124625.

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 47 du 25 novembre 1988.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *NIPPON SHINYAKU CO., LTD.* — JP.

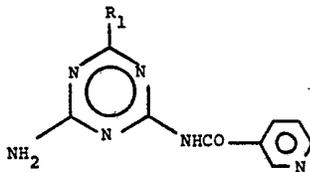
⑦2 Inventeur(s) : Kiyoshi Kimura ; Fusao Ueda ; Masaru Ta-  
mura.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Novapat, Cabinet Chereau.

⑤4 Agent nootrope à base de 2-amino-4-nicotinoylamino-s-triazine.

⑤7 Agent nootrope principalement composé de dérivés de la  
triazine représentés par la formule générale suivante ou de  
leurs sels pharmaceutiquement acceptables :



Dans la formule, R<sup>1</sup> est un groupe aryle éventuellement  
substitué par un atome d'halogène, un atome d'hydrogène ou  
un groupe alkyle.

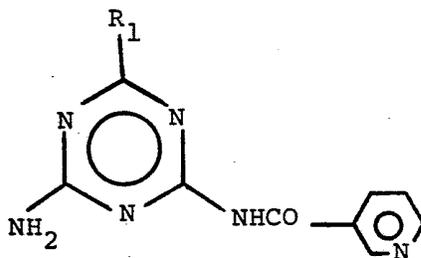
FR 2 615 393 - A1

1.

La présente invention concerne un agent nootrope qui est principalement composé de certains dérivés de triazine ou de leurs sels pharmacologiquement acceptables.

Le dérivé de la triazine conforme à la présente invention est représenté par la formule générale (I) suivante :

10



15

(I)

## 2.

Dans la formule,  $R^1$  est un groupe aryle éventuellement substitué par un un atome d'halogène, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle.

5 Au fur et à mesure que l'âge moyen de la population augmente, la démence représente un pourcentage plus élevée des maladies des personnes âgées, mais on n'a trouvé jusqu'à présent aucun moyen thérapeutique pour celle-ci. Des traitements utilisant des médicaments tels que des activateurs du métabolisme cérébral, des agents améliorant la circulation  
10 cérébrale, des tranquillisants, des agents cholinergiques, etc. ont été essayés, mais leur effet n'a pas été satisfaisant. En conséquence on attend un nouvel agent thérapeutique dans ce domaine.

Plusieurs composés, parmi lesquels l'aniracetam et le pramiracetam ont été mis au point ces dernières années comme agents nootropes. Cependant, ces substances  
15 ne sont pas satisfaisantes elles non plus en ce qui concerne leur effet.

Les dérivés de la triazine conformes à la présente invention ont déjà été étudiés par la demanderesse, en tant  
20 que possédant une activité anti-ulcère marquée (voir brevet japonais examiné 4751/80, etc.).

La demanderesse a effectué diverses études pharmacologiques sur d'autres utilisations des dérivés de la triazine ci-dessus présentant moins d'inconvénients en ce  
25 qui concerne leur toxicité et leur stabilité, et elle a trouvé, de manière tout à fait inattendue, l'action nootrope grâce à laquelle la présente invention a été réalisée.

La caractéristique de la présente invention est  
30 la découverte de l'action nootrope (qui est une action entièrement différente de l'action anti-ulcère) des composés connus qui étaient connus comme ayant une action anti-ulcère.

Des exemples des composés couverts par la présente invention sont donnés ci-après, avec leurs points de  
35

## 3.

fusion.

- (1) 2-amino-4-nicotinoylamino-6-phényl-s-triazine,  
240-242°C.
- 5 (2) 2-amino-4-nicotinoylamino-6-(2,4-dichlorophényl)-  
s-triazine, 239-241°C.
- (3) 2-amino-4-nicotinoylamino-6-(3,4-dichlorophényl)-  
s-triazine, 276-279°C.
- (4) 2-amino-6-méthyl-4-nicotinoylamino-s-triazine,  
245-247°C.
- 10 (5) 2-amino-4-nicotinoylamino-s-triazine, 240-241°C.
- (6) 2-amino-4-nicotinoylamino-6-(4-fluorophényl)-s-  
triazine, 255-260°C.
- (7) 2-amino-4-nicotinoylamino-6-pentyl-s-triazine,  
195-196,5°C.
- 15 (8) 2-amino-4-nicotinoylamino-6-(2-chlorophényl)-s-  
triazine, 224-226°C.
- (9) 2-amino-4-nicotinoylamino-6-(4-chlorophényl)-s-  
triazine, 266-268°C.
- (10) 2-amino-4-nicotinoylamino-6-(3-chlorophényl)-s-  
20 triazine, 260-262°C.
- (11) 2-amino-4-nicotinoylamino-6-(2-iodophényl)-s-  
triazine, 125-127°C.
- (12) 2-amino-4-nicotinoylamino-6-(1-naphtyl)-s-  
triazine, 214-216°C.
- 25 (13) 2-amino-4-nicotinoylamino-6-(2-naphtyl)-s-  
triazine, 242-243°C.
- (14) 2-amino-4-nicotinoylamino-6-(2-fluoro-3-naphtyl)-  
s-triazine, 230-235°C.
- (15) 2-amino-4-nicotinoylamino-6-(2-chloro-3-naphtyl)-  
30 s-triazine, 229-230°C.
- (16) 2-amino-4-nicotinoylamino-6-(2-bromo-3-naphtyl)-  
s-triazine, 245-247°C.

Les composés de la présente invention sont connus  
en soi et peuvent être préparés aisément.

35 L'activité pharmacologique des composés de la

4.

présente invention, c'est-à-dire leur activité sur la démence, a été confirmée par les essais suivants.

(1) Effet d'amélioration sur l'amnésie provoquée par la scopolamine.

5 Après que des rats ont acquis un apprentissage d'évitement passif (c'est-à-dire une épreuve d'acquisition), on leur administre 0,5 mg/kg de scopolamine par voie intrapéritonéale, et aussitôt après, on leur administre le médicament d'essai par voie orale. Au bout d'une heure, on les  
10 soumet une nouvelle fois à un essai d'évitement passif (épreuve de conservation).

Les taux de réaction positive pour chaque dose du médicament d'essai (c'est-à-dire les nombres d'animaux positifs/animaux utilisés) sont donnés dans le tableau 1.

15

TABLEAU 1

Médicament d'essai (N° du composé)	Taux de réactions positives Doses (mg/kg)			
	--	1	3	10
20 MC	1/8			
(5)		2/8	6/8*	
(6)			5/8*	
(7)			5/8*	
(16)			5/8*	

25

\* :  $p < 0,05$

MC désigne une solution de méthylcellulose à 0,5 %.

Par conséquent, les composés de la présente invention présentent une amélioration significative de l'amnésie à la dose de 3 mg/kg.

30

Il est connu que la toxicité des composés de la présente invention est très faible. Par exemple, le composé (6) n'a provoqué aucun décès par administration orale de 1000 mg/kg.

35

Lorsqu'on administre le composé de la présente invention comme médicament, on l'administre à des animaux,

5.

y compris l'homme, tel quel ou sous la forme d'une composition pharmaceutique contenant par exemple 0,01 % à 10 % (de préférence 0,1 % à 5 %) de celui-ci dans un excipient pharmaceutiquement acceptable, non toxique et inerte.

5           Comme excipient, on utilise un ou plusieurs diluants, charges et autres agents auxiliaires solides, semi-solides ou liquides pour prescriptions pharmaceutiques. Il est souhaitable que la composition pharmaceutique soit administrée sous forme de dose unitaire. Les compositions  
10 pharmaceutiques de la présente invention peuvent être administrées par la bouche, dans un tissu, localement (par exemple sur la peau) ou dans le rectum. Il va sans dire que l'on doit choisir une forme d'administration appropriée à chacune de ces voies d'administration. Par exemple, l'ad-  
15 ministration orale est particulièrement préférée.

Il est souhaitable que la dose comme agent nootrope soit ajustée en tenant compte de l'état du malade (par exemple de son âge et de son poids corporel), de la voie d'administration, de la nature et du degré de la maladie,  
20 etc. Habituellement, on administre en général 0,1 mg à 30 mg de l'ingrédient actif par jour (de préférence 1 mg à 10 mg par jour) à l'homme adulte. Dans certains cas, une dose inférieure peut être suffisante, tandis que dans d'autres cas, une dose plus élevée peut être néces-  
25 saire. Il est souhaitable d'administrer le médicament en le divisant en une à trois prises par jour.

(Exemples)

La présente invention sera encore illustrée par les exemples de prescription ci-dessous.

30                           Exemple de prescription 1

On prépare des comprimés de la manière classique à partir de 4 mg de 2-amino-4-nicotinoylamino-s-triazine, 50 mg de lactose, 22 mg d'amidon de maïs, 5,1 mg de cellulose cristalline, 3,4 mg d'hydroxypropylcellulose  
35 et 0,5 mg de stéarate de magnésium.

6.

Exemple de prescription 2

On prépare de fins granulés d'Une manière classique à partir de 4 mg de 2-amino-4-nicotinoylamino-s-triazine, 335 mg de lactose, 144,5 mg d'amidon de maïs, 1,5 mg de bioxyde de silicium aqueux et 15 mg d'hydroxypropylcellulose.

La présente invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits, elle est au contraire susceptible de modifications et de variantes qui apparaîtront à l'homme de l'art.

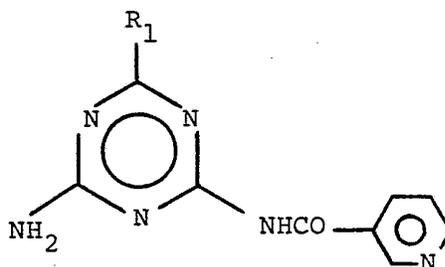
7.

REVENDEICATIONS

1 - Agent nootrope principalement composé de  
dérivés de la triazine représentés par la formule générale  
(I) suivantes ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables :

5

10



15

(I).

Dans la formule, R<sup>1</sup> est un groupe aryle éventuellement substitué par un atome d'halogène, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle.