


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


No. 07-103544- -00000-0000

Fecha: 2007-10-03 16:57:24

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 277

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

2-10/07

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

 Nombre: **PIERRE FABRE MEDICAMENT**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.

 Dirección: 45 Place Abel Gance,
92100 Boulogne-Billancourt,
Francia

 Domicilio: Boulogne-Billancourt,
Francia

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☐ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☒ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

 Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Elisabeth DUPONT-PASSELAIGUE
58 rue de Kervenoael,
81100 Castres,
Francia

3. Jean-François PATOISEAU
7 rue Jules-Ferry,
81100 Castres,
Francia

5. Yves RIVAL
40 rue François Mitterand,
81090 Lagarrigue, ~
Francia

2. Isabelle LEROY
39 Hameau de Fedevieille,
81710 Saix, ~
Francia

4. Didier JUNQUERO
112 Chemin des Fourches,
81100 Castres,
Francia

6. André DELHON
36 rue Hector-Berlioz,
81100 Castres,
Francia

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/FR2006/000469

 Fecha: 2 de marzo de 2006

 Publicación Internacional No. WO 2006/092507 A1

 Fecha: 8 de septiembre de 2006

6

Título (54)
DERIVADOS DE 1,2,4-TRIAZINAS, SU PREPARACION Y SU
APLICACION EN TERAPEUTICA HUMANA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 253/006

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

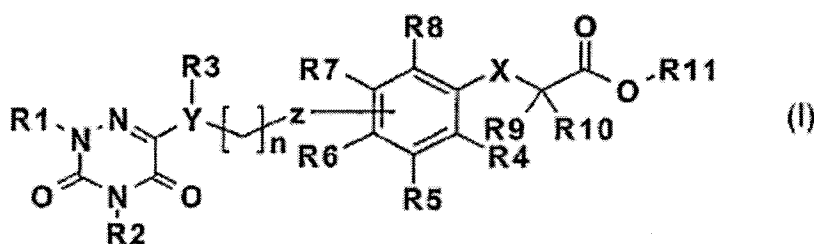
(31) Número de Solicitud

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

3
W**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/092507 A1

Descripción:

Páginas 101 en el idioma original

Páginas 123 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
8 septembre 2006 (08.09.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/092507 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 253/06 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/000469

(22) Date de dépôt international : 2 mars 2006 (02.03.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0502152 3 mars 2005 (03.03.2005) FR

(71) Déposant : PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR];
45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

(72) Inventeurs; et

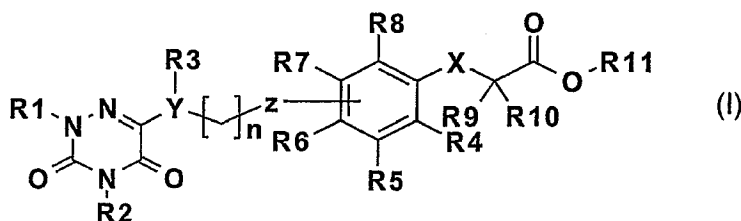
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
DUPONT-PASSELAIGUE, Elisabeth [FR/FR]; 58,
rue de Kervenoael, F-81100 Castres (FR). LEROY,
Isabelle [FR/FR]; 39, Hameau de Fedevieille, F-81710
Saix (FR). PATOISEAU, Jean-François [FR/FR]; 7,
rue Jules-Ferry, F-81100 Castres (FR). JUNQUERO,
Didier [FR/FR]; 112 Chemin des Fourches, 81100 Castres
(FR). RIVAL, Yves [FR/FR]; 40, rue François Mitterand,
F-81090 Lagarrigue (FR). DELHON, André [FR/FR];
36, rue Hector-Berlioz, F-81100 Castres (FR).

(74) Mandataire : MARTIN, Jean-Jacques et al.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: 1,2,4-TRIAZINE DERIVATIVES, PREPARATION AND USE THEREOF IN HUMAN THERAPY

(54) Titre : DERIVES DE 1,2,4-TRIAZINES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE HUMAINE



(57) Abstract: The invention concerns 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine derivatives of general formula (I), wherein: R₁ and R₂, identical or different, represent a branched or linear C₁-C₇ alkyl or alkenyl radical, a C₁-C₆ alkyl radical substituted by groups such as trifluoromethyl, C₅-C₆ cycloalkyl, nitrile, C₁-C₄ alkoxy, carboxylate, benzyloxy or phenyl (for which the phenyl ring is optionally substituted by one or more groups such as C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, nitro, halogen, trifluoromethyl); YR₃ represents oxygen or NR₃ for which R₃ represents hydrogen, a linear or branched C₁-C₇ alkyl or alkenyl radical, a C₁-C₆ alkyl radical substituted by groups such as trifluoromethyl or phenyl (for which the phenyl ring is optionally substituted by one or more groups such as C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, nitro, halogen, trifluoromethyl); Z represents an oxygen atom or a carbon atom capable of being bound to the ortho, meta or para positions of the phenyl group of formula I; n can be 0 to 5 when Z=C or 2 to 4 when Z=O; X represents oxygen or sulphur; R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ represent hydrogen or fluorine; R₉, R₁₀ and R₁₁ represent hydrogen or a linear or branched C₁-C₅ alkyl group as well as the pharmaceutically acceptable base addition salts, and the various enantiomers of compounds having asymmetric carbons, and their mixtures in all proportions including in particular the racemic mixtures.

hydroxycarbonylvinyl, C₁-C₄ alkoxy, carboxylate, benzyloxy or phenyl (for which the phenyl ring is optionally substituted by one or more groups such as C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, nitro, halogen, trifluoromethyl); YR₃ represents oxygen or NR₃ for which R₃ represents hydrogen, a linear or branched C₁-C₇ alkyl or alkenyl radical, a C₁-C₆ alkyl radical substituted by groups such as trifluoromethyl or phenyl (for which the phenyl ring is optionally substituted by one or more groups such as C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, nitro, halogen, trifluoromethyl); Z represents an oxygen atom or a carbon atom capable of being bound to the ortho, meta or para positions of the phenyl group of formula I; n can be 0 to 5 when Z=C or 2 to 4 when Z=O; X represents oxygen or sulphur; R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ represent hydrogen or fluorine; R₉, R₁₀ and R₁₁ represent hydrogen or a linear or branched C₁-C₅ alkyl group as well as the pharmaceutically acceptable base addition salts, and the various enantiomers of compounds having asymmetric carbons, and their mixtures in all proportions including in particular the racemic mixtures.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine de formule générale (I) dans laquelle - R₁ et R₂ peuvent être identiques ou différents et représentent un radical alkyle ou alkényle linéaire ou branché en C₁-C₇, un radical alkyle en C₁-C₆ substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle, cycloalkyle en C₅-C₆, nitrile, alkoxy, carboxylate, benzyloxy ou phényle (pour lesquels le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄, nitro, halogène, trifluorométhyle). - YR₃ représente l'oxygène ou NR₃ pour lequel R₃ représente l'hydrogène, un radical alcoyle ou alkényle linéaire ou branché en C₁-C₇, un radical alkyle en C₁-C₆ substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle ou phényle (pour lesquels le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄, nitro, halogène, trifluorométhyle). - Z représente un atome d'oxygène ou un atome de carbone pouvant être lié aux positions ortho, meta ou para du groupement phényle de la formule I - n peut-être égal à 0 à 5 lorsque Z=C ou 2 à 4 lorsque Z=O, - X représente l'oxygène ou le soufre - R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ représentent l'hydrogène ou le fluor, - R₉, R₁₀ et R₁₁ représentent l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₅ linéaire ou branché ainsi que les sels d'addition avec les bases pharmaceutiquement acceptables, et les différents énantiomères des composés possédant des carbones asymétriques, ainsi que leurs mélanges en toutes proportions incluant

[Suite sur la page suivante]

WO 2006/092507 A1



55

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

6
9

DERIVES DE 1,2,4-TRIAZINES. LEUR PREPARATION ET LEUR
APPLICATION EN THERAPEUTIQUE HUMAINE

5 La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine fonctionnalisés en 2, 4 et 6, activant les récepteurs PPAR alpha et/ou gamma, leur préparation et leur application en thérapeutique humaine.

10 Le syndrome métabolique est le résultat d'une résistance périphérique à l'insuline accrue, et se caractérise par une hyper-insulinémie, une intolérance au glucose, une altération du métabolisme des lipides, une hypertension artérielle (Grundy, S.M. : Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1999, **83**, 25F-29F). L'obésité est souvent associée à ces troubles métaboliques, et la conjonction de ces

15 multiples facteurs de risque favorise le développement de la pathologie athéromateuse à l'origine de la thrombose artérielle, aujourd'hui première cause de mortalité dans les régions industrialisées. Les récepteurs aux agents proliférateurs de peroxisomes (PPAR) appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires des facteurs de transcription. Après activation, ils forment

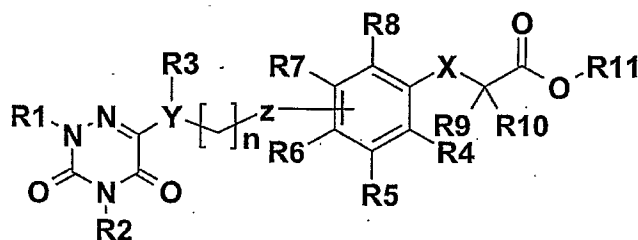
20 un hétérodimère avec le récepteur de l'acide 9-cis rétinolique (RXR) ; ce complexe (PPAR-RXR) se lie spécifiquement sur des séquences d'ADN situées dans des régions régulatrices de gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et glucides (Pineda Torra, I., Gervois, P. and Staels, B. : Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation,

25 atherosclerosis and aging. *Curr. Opin. Lipidol.* 1999, **10**, 151-159. Vamecq, J. and Latruffe, N. : Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999, **354**, 141-148.). L'activation des PPARs d'une part restaure certaines voies métaboliques altérées qui prédisposent à l'athérosclérose, d'autre part réduit les événements inflammatoires qui

30 favorisent le développement et la fissuration de la plaque d'athérome.

Les composés de la présente invention se caractérisent par leur structure originale, leur affinité vis-à-vis des récepteurs PPAR alpha et/ou PPAR gamma et leur profil pharmacologique.

Les composés de l'invention correspondent à la formule générale I.



I

dans laquelle

- **R₁ et R₂** peuvent être identiques ou différents et représentent un radical alkyle ou alkényle linéaire ou branché en C₁-C₇, un radical alkyle en C₁-C₆ substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle, cycloalkyle en C₅-C₆, nitrile, alkoxy-carbonylvinyle en C₁-C₄, hydroxycarbonylvinyle, alkoxy-carbonyl en C₁-C₄, carboxylate, benzyloxy ou phényle (pour lesquels le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄, nitro, halogène, trifluorométhyle).
- **YR₃** représente l'oxygène ou NR₃ pour lequel R₃ représente l'hydrogène, un radical alcoyle ou alkényle linéaire ou branché en C₁-C₇, un radical alkyle en C₁-C₆ substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle ou phényle (pour lesquels le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄, nitro, halogène, trifluorométhyle)
- **Z** représente un atome d'oxygène ou un atome de carbone pouvant être lié aux positions ortho, méta ou para du groupement phényle de la formule I

- **n** peut-être égal à 0 à 5 lorsque **Z=C** ou 2 à 4 lorsque **Z=O**,
- **X** représente l'oxygène ou le soufre
- **R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈** représentent l'hydrogène ou le fluor,
- **R₉, R₁₀ et R₁₁** représentent l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₅

5 linéaire ou branché

ainsi que les sels d'addition avec les bases pharmaceutiquement acceptables, et les différents énantiomères des composés possédant des carbones asymétriques, ainsi que leurs mélanges en toutes proportions incluant notamment les mélanges racémiques.

10

L'invention concerne en particulier les composés de formule I dans laquelle :

- **R₁ et R₂** représentent indépendamment l'un de l'autre, un radical alkyle ou alkényle linéaire ou branché en C₁-C₇, un radical alkyle en C₁-C₆
15 substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle, cycloalkyle en C₆, nitrile, phényle (pour lesquels le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄, nitro, halogène, trifluorométhyle),

- 20 - **YR₃** représente l'oxygène ou **NR₃** pour lequel **R₃** représente l'hydrogène, un radical alcoyle ou alkényle linéaire ou branché en C₁-C₇, un radical alkyle en C₁-C₆ substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle ou phényle,

- **Z** représente un atome d'oxygène ou un atome de carbone pouvant
25 être lié aux positions ortho, méta ou para du groupement phényle de la formule I

- **n** peut-être égal à 0 à 5 lorsque **Z=C** ou 2 à 4 lorsque **Z=O**,

- **X** représente l'oxygène ou le soufre

- **R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈** représentent l'hydrogène ou le fluor,

- 30 - **R₉, R₁₀ et R₁₁** représentent l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₅ linéaire ou branché

L'invention concerne plus particulièrement les composés de formule I dans laquelle :

- R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre, un radical alkyle ou alkényle linéaire ou branché en C_1-C_7 , un radical alkyle en C_1-C_6 substitué par des groupements tels que, trifluorométhyle ou nitrile,
- YR_3 représente l'oxygène ou NR_3 pour lequel R_3 représente l'hydrogène ou un radical alcoyle linéaire ou branché en C_1-C_7 ,
- Z représente un atome de carbone pouvant être lié aux positions ortho, méta ou para du groupement phényle de la formule I
- n peut-être égal à 0 à 5,
- X représente l'oxygène ou le soufre
- R_4, R_5, R_6, R_7 et R_8 représentent l'hydrogène ou le fluor,
- R_9, R_{10} et R_{11} représentent l'hydrogène ou un groupement alkyle en C_1-C_5 linéaire ou branché, en particulier R_9 et R_{10} représentent le groupement méthyle et R_{11} l'hydrogène ou le groupement éthyle,

L'invention concerne encore plus particulièrement des dérivés de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine de formule I dans laquelle :

- R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre, un radical alkyle ou alkényle linéaire ou ramifié en C_1-C_7 éventuellement substitué en bout de chaîne par un groupement trifluorométhyle,
- YR_3 représente l'oxygène ou NR_3 pour lequel R_3 représente l'hydrogène ou un radical alcoyle linéaire ou branché en C_1-C_7 ,
- Z représente un atome de carbone pouvant être lié aux positions méta ou para du groupement phényle de la formule I
- n peut-être égal à 1 à 5,
- X représente l'oxygène ou le soufre
- R_4 à R_8 représentent l'hydrogène,
- R_9 et R_{10} représentent un radical méthyl
- R_{11} représente l'hydrogène ou un radical éthyl

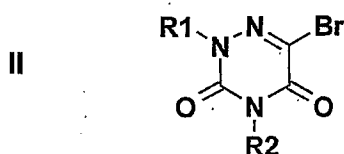
L'invention couvre les sels des composés de formule générale I avec les bases pharmaceutiquement acceptables, ainsi que les différents énantiomères des composés possédant des carbones asymétriques, ainsi que leurs mélanges en toutes proportions incluant notamment les mélanges racémiques.

SYNTHESE

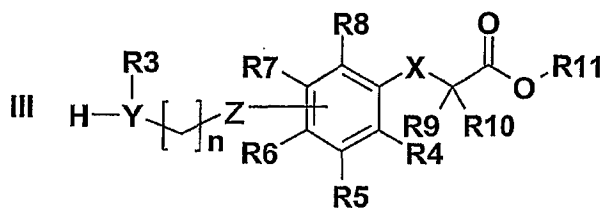
Les composés de la présente invention peuvent être synthétisés en utilisant les voies de synthèse décrites ci-dessous ou en utilisant des méthodes de synthèse connues de l'homme de métier.

Méthode 1

La synthèse des composés de formule générale I est caractérisée (schéma 1) en ce que l'on condense un dérivé de formule générale II

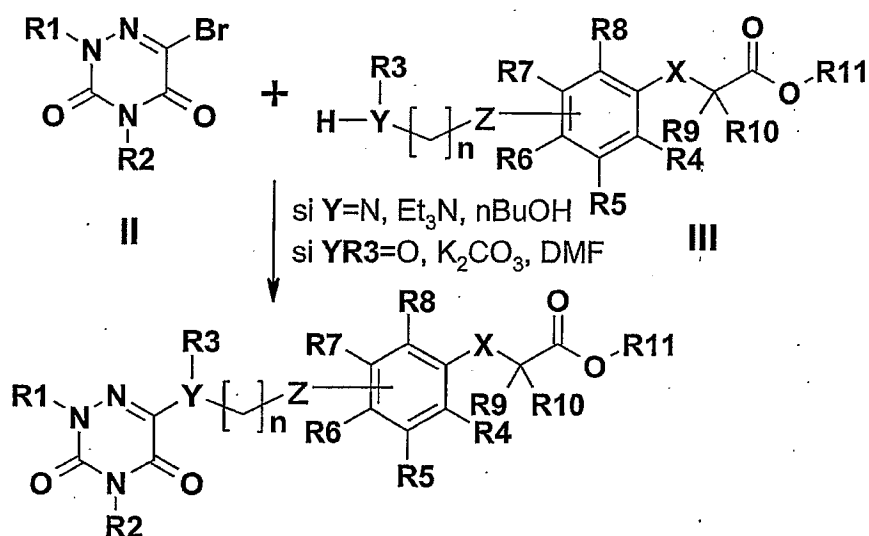


dans lequel R_1 et R_2 représentent les groupements tels que décrits précédemment dans la formule I avec un dérivé de formule générale III



où YR_3 , n , Z , X , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} et R_{11} sont tels que décrits précédemment dans la formule I. Cette réaction peut être effectuée en présence d'une base telle que la triéthylamine dans le nbutanol (lorsque $Y=N$) ou de carbonate de potassium dans le diméthylformamide (lorsque $YR_3=O$);

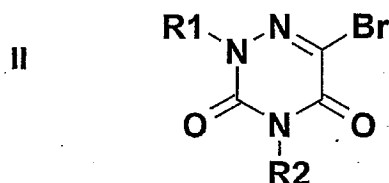
6

**Schéma1****Méthode 2**

5 Cette méthode de synthèse des composés de formule générale I pour lesquels Z=O (schéma 2) est caractérisée en ce que:

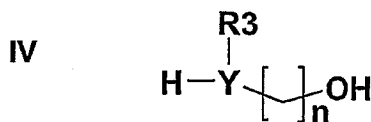
1) l'on condense un dérivé de formule générale II

10



dans lequel R₁ et R₂ représentent les groupements tels que décrits précédemment dans la formule I avec un dérivé de formule générale IV

20

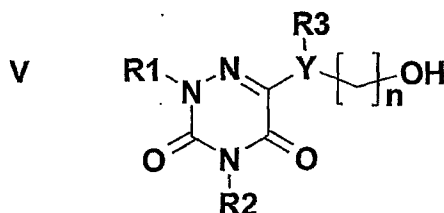


dans lequel R₃Y peut être égal à NH ou O et n est tel que décrit précédemment dans la formule I. Cette réaction peut être effectuée en l'absence de solvant

sans ajouter de base (dans le cas où $R_3Y=NH$) ou en présence d'une base telle que K_2CO_3 (dans le cas où $R_3Y=O$).

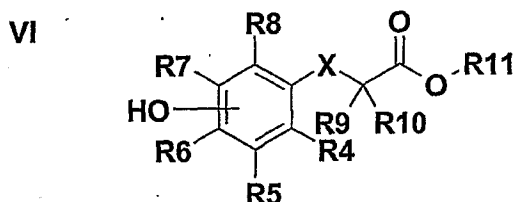
2) l'on condense le dérivé obtenu V

5



avec un composé de formule générale VI

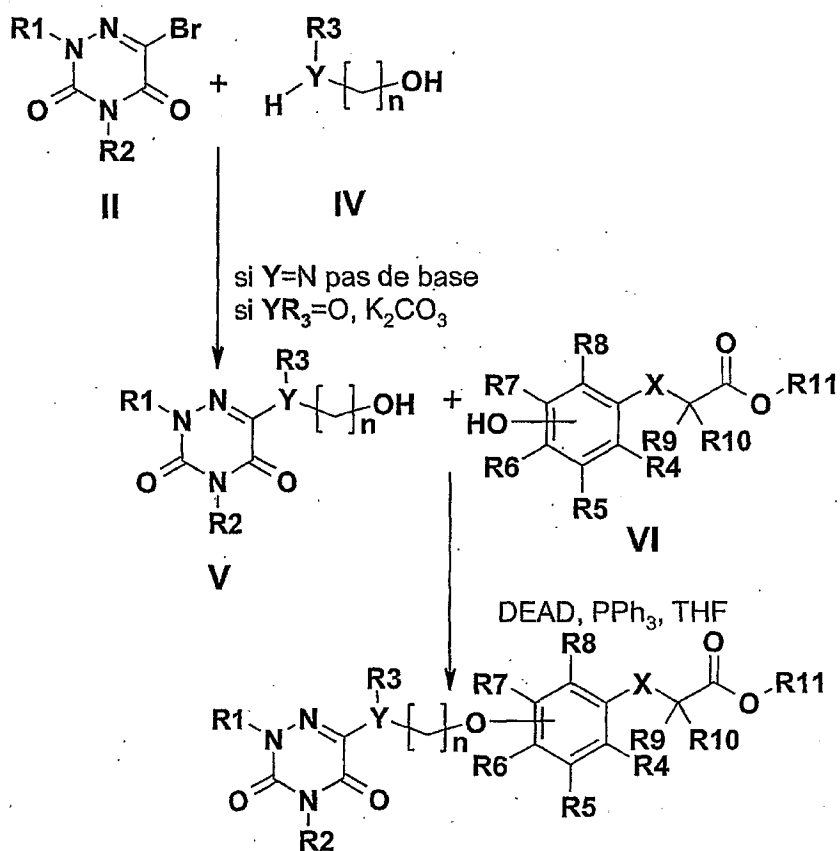
20



30

où X, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} et R_{11} sont tels que décrits précédemment dans la formule I. Cette réaction peut être effectuée dans des conditions telles que celles de la réaction de Mitsunobu en présence de triphénylphosphine et de diéthylazodicarboxylate dans le THF.

8

**Schéma 2**

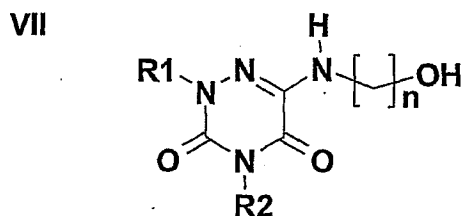
5

Méthode 3

Cette méthode de synthèse des composés de formule générale I pour lesquels Z=O (schéma 3) est caractérisée en ce que:

- 1) l'on protège la fonction alcool d'un dérivé de formule générale VII

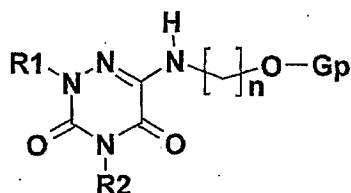
10



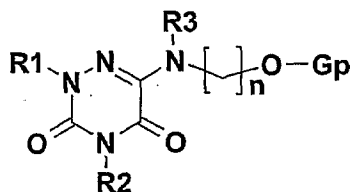
20

dans lequel R_1 , R_2 et n sont tels que décrit précédemment dans la formule I par un groupement protecteur parmi lesquels le tert-butyldiméthylsilane. Cette réaction peut-être effectuée dans des conditions telles que le THF en utilisant le chlorotertbutyldiméthylsilane et l'imidazole.

VIII



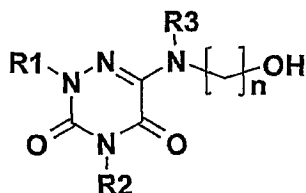
IX



3) l'on déprotège le composé IX ainsi obtenu dans des conditions opératoires telles que le fluorure de tétrabutylammonium dans le THF.

4) l'on condense le dérivé obtenu X

X



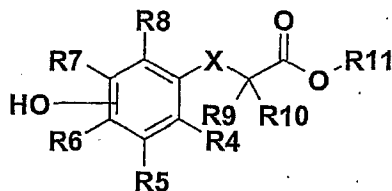
HS

10

avec un composé de formule générale VI

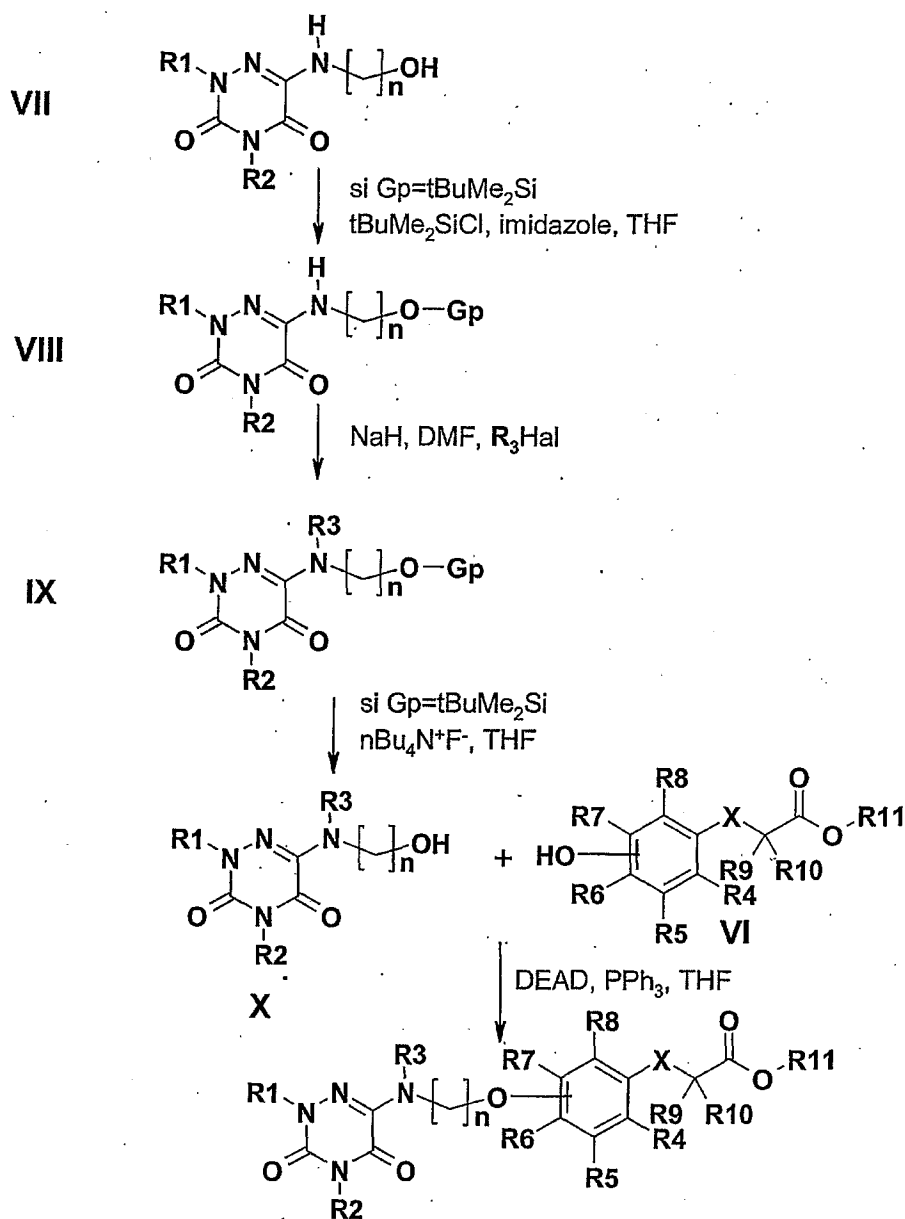
5

VI



où X, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ et R₁₁ sont tels que décrits précédemment dans la formule I. Cette réaction peut être effectuée dans des conditions telles que celles de la réaction de Mitsunobu en présence de triphénylphosphine et de

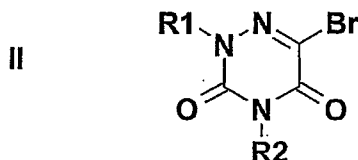
15 diéthylazodicarboxylate dans le THF.

**Schéma 3****5 Méthode 4**

Cette méthode s'applique lorsque Y=N, Z=C et elle est caractérisée (schéma 4) en ce que :

12

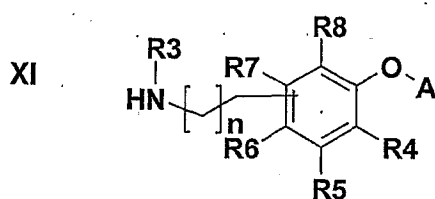
1) l'on condense un dérivé de formule générale II



5

dans lequel R_1 et R_2 représentent les groupements tels que décrits précédemment dans la formule I avec un dérivé de formule générale XI

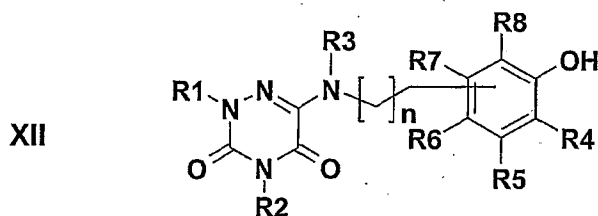
10



dans lequel n , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , et R_8 sont tels que décrit précédemment dans la formule I et A peut être l'hydrogène ou un groupement méthyle. Cette réaction peut être effectuée en présence d'une base telle que la triéthylamine dans le nbutanol.

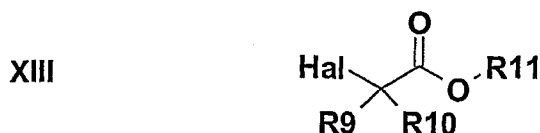
2) après déméthylation (si $A=Me$, dans des conditions telles que BBr_3 dans le dichlorométhane), on alkyle la fonction phénol du dérivé XII

25

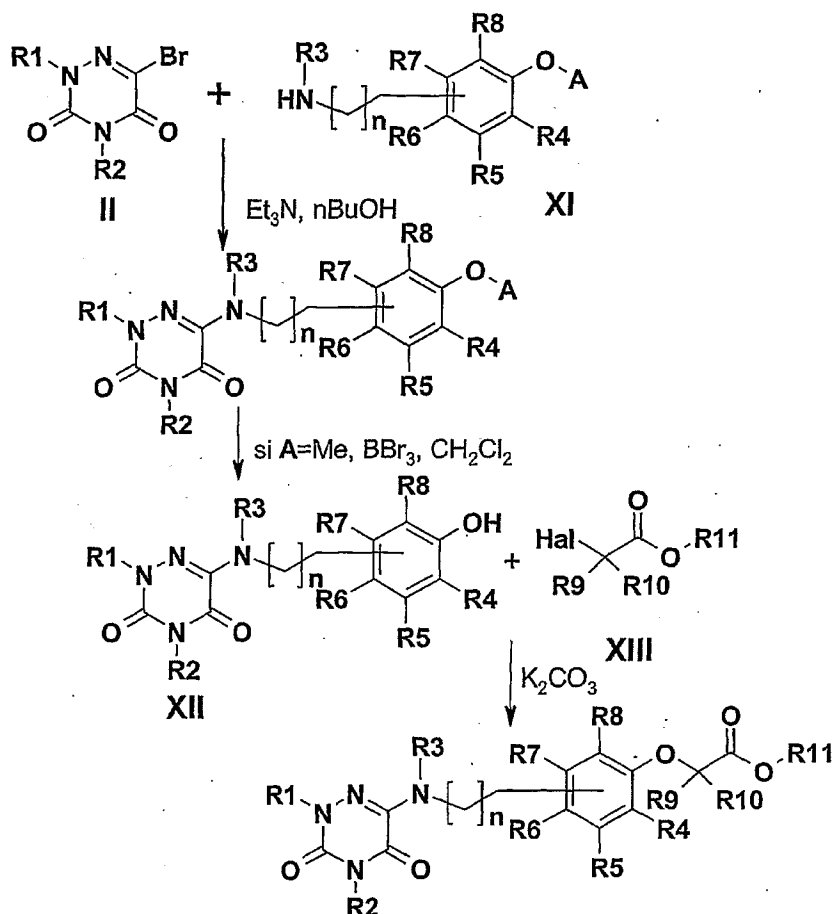


35

par un dérivé halogéné de formule générale XIII (utilisé comme solvant en présence d'une base telle que le carbonate de potassium)



pour lequel le groupement **Hal** représente un halogène tel que Cl, Br ou I, et **R₉**, **R₁₀** et **R₁₁** sont tels que décrits précédemment dans la formule générale I.



5

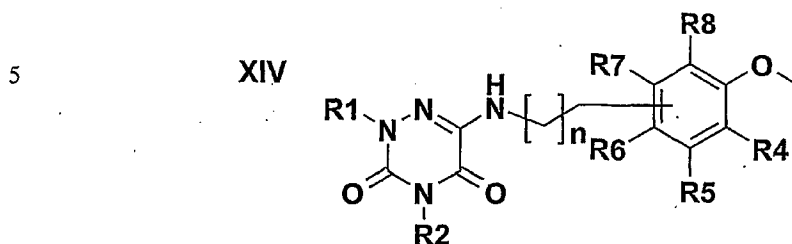
schéma 4

Méthode 5

Cette méthode s'applique lorsque **Y=N**, **Z=C** et elle est caractérisée (schéma 5) en ce que :

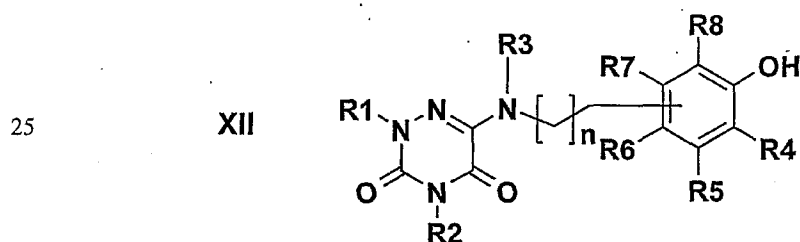
10

1) l'on alkyle un dérivé de formule générale **XIV**

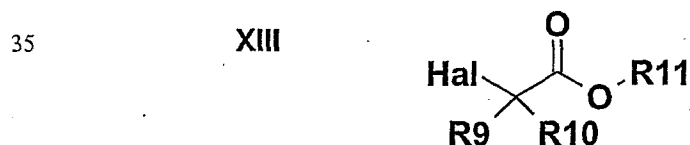


dans lequel R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 et n sont tels que décrits précédemment dans la formule I avec un dérivé de formule $R_3\text{Hal}$ dans lequel
15 le groupement **Hal** représente un halogène tel que Cl, Br ou I et R_3 est tel que décrit précédemment dans la formule I, dans des conditions opératoires telles que NaH ou tBuOK dans le DMF.

2) après déméthylation dans des conditions telles que BBr_3 dans le dichlorométhane, on alkyle la fonction phénol du dérivé **XII** ainsi obtenu



30 par un dérivé halogéné de formule générale **XIII** (utilisé comme solvant en présence d'une base telle que le carbonate de potassium)



40

pour lequel le groupement **Hal** représente un halogène tel que Cl, Br ou I, et R_9 , R_{10} et R_{11} sont tels que décrits précédemment dans la formule générale I.

15

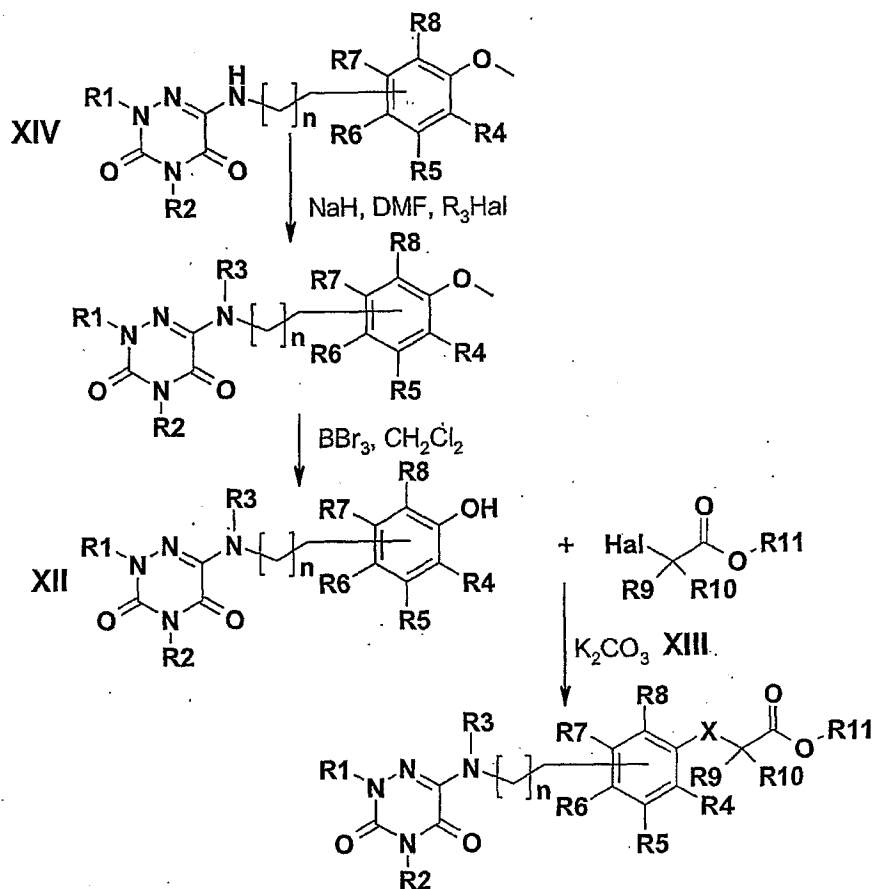


schéma 5

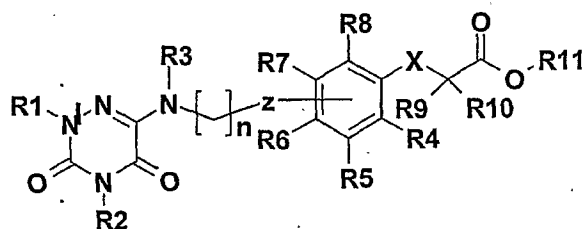
Méthode 6

5

Cette méthode est caractérisée (schéma 6) en ce que :

1) l'on place un dérivé de formule générale I

10



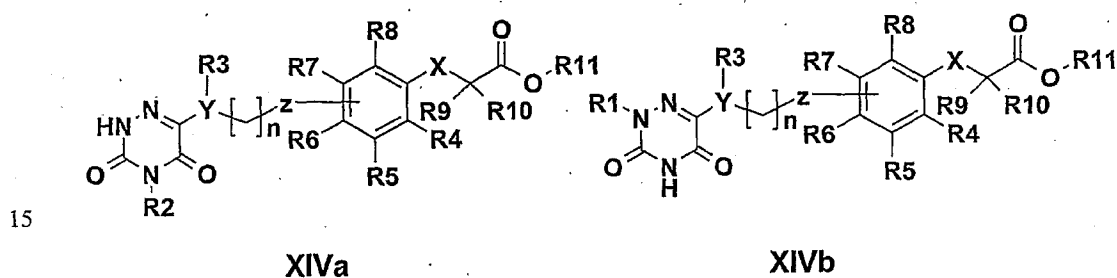
20

dans lequel $R_1 = (\text{CH}_2)_2\text{CN}$ et $R_2, R_3, n, Z, X, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$
 et R_{11} sont tels que décrits précédemment dans la formule I ou $R_2 = (\text{CH}_2)_2\text{CN}$ et
 $R_1, R_3, n, Z, X, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ et R_{11} sont tels que décrits

précédemment dans la formule I dans des conditions opératoires telles que en présence d'une base NaH dans le DMF.

2) on alkyle ensuite l'azote de la triazine du dérivé **XIVa** ou **XIVb** ainsi obtenu

5



par un dérivé halogéné de formule générale **R₁Hal** dans le cas de l'intermédiaire **XIVa** et de formule générale **R₂Hal** dans le cas de l'intermédiaire **XIVb** pour lequel le groupement **Hal** représente un halogène tel que Cl, Br ou I et **R₁** et **R₂** sont tels que décrits précédemment dans la formule **I**, dans des conditions opératoires telles que NaH ou tBuOK dans le DMF.

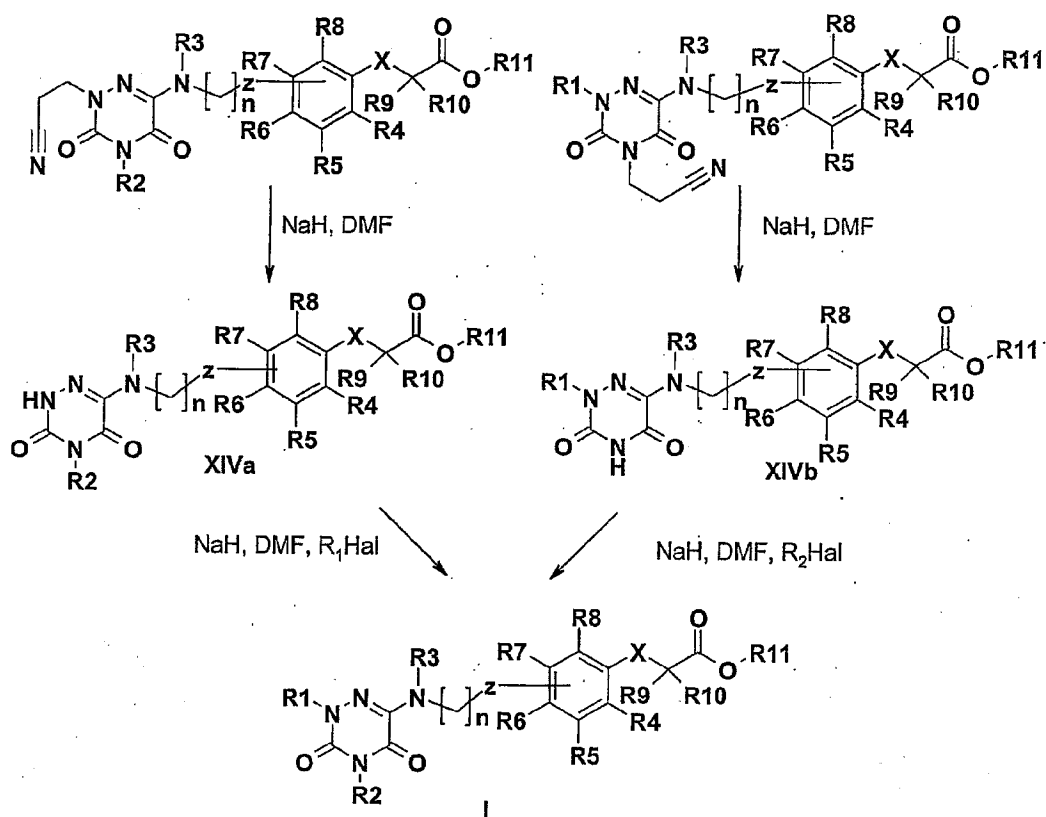


schéma 6

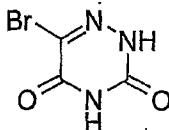
Les composés intermédiaires et finaux peuvent être, si on le désire, purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi, l'extraction, la filtration, la chromatographie sur gel de silice, l'HPLC préparative sur phase normale ou inverse, la cristallisation.

Les matières premières utilisées dans les procédés décrits précédemment sont commerciales ou aisément accessibles à l'homme de
10 métier selon des procédés décrits dans la littérature.

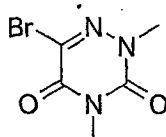
Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

Les analyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les structures des composés.

INTERMEDIAIRES

Intermédiaires 1 :a) 6-Bromo-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (1a)

La 2H-[1,2,4]triazin-3,5-dione (50 g, 442 mmol) est placée en présence de 60 ml de brome dans 800 ml d'eau à 60°C pendant 10 h. Le milieu réactionnel est ensuite coulé lentement sur une solution d'ammoniaque jusqu'à pH=5. Il est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle et les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Après filtration et concentration à sec, **1a** est isolé sous forme de solide blanc (79,2 g, rendement=93%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH :90-10, R_f = 0,32.

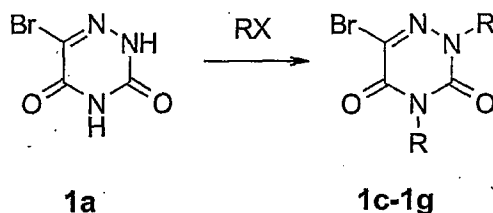
b) 6-Bromo-2,4-diméthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (1b)

11,8g (295mmol) de NaH (60% dans la paraffine) sont placés en suspension à 0°C dans 250ml de DMF sous azote. 25,80g (135mmol) d'intermédiaire **1a** dilués dans 150ml de DMF sont coulés goutte à goutte. Cette solution est ensuite placée à température ambiante, puis 18,4ml (296mmol) d'iodure de méthyle sont coulés goutte à goutte. Après une nuit d'agitation et concentration à sec du milieu réactionnel, le résidu obtenu est repris par l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées à la saumure, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées à sec. Le résidu obtenu, repris par l'éther, cristallise et une première fraction de cristaux est isolée. Le

filtrat est concentré à sec puis purifié par chromatographie flash sur silice (heptane-AcOEt :50-50). 24g d'intermédiaire **1b** sont ainsi isolés (rendement 81%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 80-20, R_f = 0,59.

5

c) **Intermédiaires (1c)-(1g)**



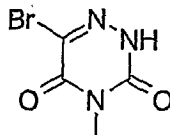
La synthèse des intermédiaires **1c-1g** est réalisée à partir de **1a** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **1b** en utilisant divers agents d'alkylation **RX**.

10

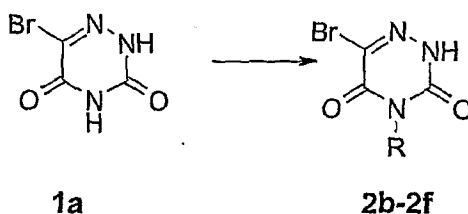
Tableau 1 : intermédiaires **1c-1g**

RX	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 1c-1g
	80%	EP-AcOEt :80-20 R _f =0,42	huile	1c :6-Bromo-2,4-dibutyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	95%	EP-AcOEt :80-20 R _f =0,75	solide	1d : 6-Bromo-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]-triazine-3,5-dione
	95%	EP-AcOEt :90-10 R _f =0,81	huile	1e :6-Bromo-2,4-diheptyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	92%	EP-AcOEt :90-10 R _f =0,82	huile	1f :6-Bromo-2,4-bis-(3-cyclohexyl-propyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	98%	EP-AcOEt :70-30 R _f =0,62	huile	1g :2,4-Bis-benzyloxyméthyl-6-bromo-2H-[1,2,4] triazine-3,5-dione

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

Intermédiaires 2 :**a) 6-Bromo-4-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (2a)**

20,3 g (105,7 mmol) de triazine **1a** sont placés dans 150 ml d'anhydride
5 acétique à reflux pendant 4,5 h. Après concentration à sec du milieu
réactionnel, un précipité est isolé puis recristallisé dans l'éther : on isole 24,3 g
de cristaux (rendement=98%). 4,5 g (114,2 mmol) de NaH (60% dans la
paraffine) sont placés dans 50 ml de DMF sous azote. Une solution de 24,3 g
(103,8 mmol) de cristaux isolés précédemment, dans 150 ml de DMF est
10 coulée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 45mn à température
ambiante puis 7 ml (114,2 mmol) d'iodure de méthyle sont additionnés, ensuite
l'agitation est poursuivie 21h à température ambiante. Après concentration à
sec, le résidu obtenu est repris par H₂O et extrait à l'acétate d'éthyle. Après
séchage sur MgSO₄, les phases organiques sont évaporées et l'huile claire
15 obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice (CH₂Cl₂-AcOEt : 90-
10). On isole 22,9 g de cristaux (rendement=89%) qui sont placés dans 300 ml
d'éthanol en présence de 0,6 g d'acide paratoluène sulfonique. Ce mélange est
chauffé à reflux pendant 4,5h puis concentré à sec. Le résidu est repris par H₂O
puis extrait à l'acétate d'éthyle. Après séchage et évaporation des phases
20 organiques, on isole 17 g d'intermédiaire **2a** sous forme de solide
(rendement=89%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt : 90-10,
R_f = 0,29.

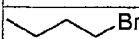
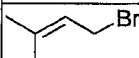
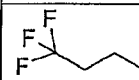
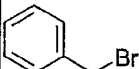
b) Intermédiaires (2b)-(2f)

26
22

21

La synthèse des intermédiaires **2b-2f** est réalisée à partir de **1a** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **2a** en utilisant divers agents d'alkylation **RX**.

Tableau 2: intermédiaires **2b-2f**

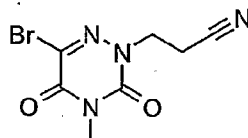
RX	Rdt total	CCM	Etat	Intermédiaires 2b-2f
	73%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,28	solide	2b : 6-Bromo-4-butyl-2H-[1,2,4] triazine-3,5-dione
	60%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,26	solide	2c : 6-Bromo-4-(3-méthyl-but-2-ènyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	76%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt:90-10 Rf=0,45	solide	2d : 6-Bromo-4-(4,4,4-trifluorobutyl)-2H-[1,2,4] triazine-3,5-dione
	84%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0,73	solide	2e : 6-Bromo-4-heptyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	82%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0,25	solide	2f : 4-Benzyl-6-bromo-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

5 CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

Intermédiaires 3 :

a) 3-(6-Bromo-4-méthyl-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl)-propionitrile (3a)

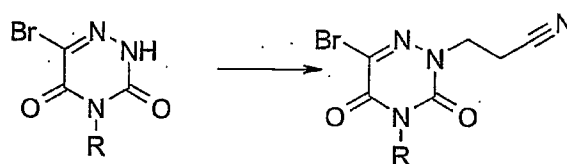
10



15 2,4 g (11,6 mmol) de triazine **2a** et 7ml (106mmol) d'acrylonitrile sont placés dans 24ml d'une solution de pyridine et d'eau (1/1) à reflux pendant 3 h. Après concentration, le milieu réactionnel est extrait par l'AcOEt puis après séchage

sur MgSO_4 , les phases organiques sont concentrées à sec. On isole 2,8 g de solide **3a** qui sont lavés à l'éther (rendement=93%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, $R_f=0,18$.

5 **b) Intermédiaires 3b et 3c**



$R=(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$

2d

3b

$R=(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$

2e

3c

- 10 La synthèse des intermédiaires **3b** et **3c** est réalisée respectivement à partir des intermédiaires **2d** et **2e** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **3a**.

Tableau 3: intermédiaires **3b** et **3c**

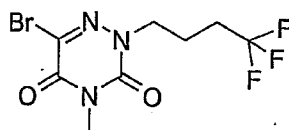
Synthons de départ	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 3b-3c
2d	91%	EP-AcOEt:70-30 $R_f=0,34$	solide	3b : 3-[6-Bromo-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-propionitrile
2e	95%	CH_2Cl_2 -AcOEt:70-30 $R_f=0,51$	solide	3c : 3-(6-Bromo-4-heptyl-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4] triazin-2-yl)-propionitrile

15 CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

Intermédiaires 4 :

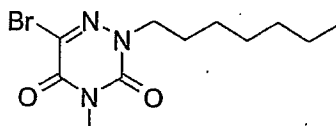
a) **6-Bromo-4-méthyl-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (4a)**

23



0,85 g (21,3 mmol) de NaH (60% dans la paraffine) sont placés dans 10 ml de DMF sous azote. Une solution de 4 g (19,4 mmol) d'intermédiaire **2a** dans 40 ml de DMF est coulée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 1h à température ambiante puis 5g (21,3 mmol) de 1,1,1-trifluoro-4-iodo-butane sont additionnés goutte à goutte, ensuite l'agitation est poursuivie 3h à température ambiante. Après concentration à sec, le résidu obtenu est repris par H₂O et extrait à l'acétate d'éthyle. Après séchage sur MgSO₄, les phases organiques sont évaporées et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :80-20). On isole 5,3 g de cristaux correspondant au composé **4a** (rendement=87%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, R_f=0.58.

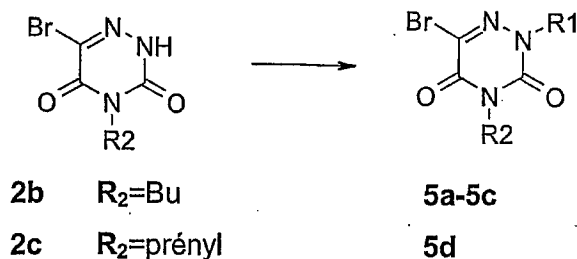
b) 6-Bromo-2-heptyl-4-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (4b)



15

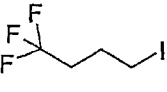
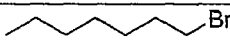
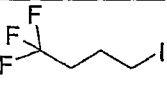
La synthèse de l'intermédiaire **4b** est réalisée à partir de **2a** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **4a** en utilisant le 1-bromoheptane pour l'étape d'alkylation (rendement=91%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, Rf=0,76.

20 **Intermédiaires 5 :**



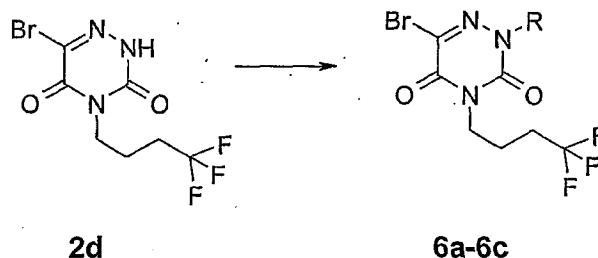
La synthèse des intermédiaires **5a-5d** est réalisée à partir des intermédiaires **2b** et **2c** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **4a** en utilisant divers dérivés halogénés **R₁X**.

Tableau 4: intermédiaires **5a-5d**

R₁X	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 5a-5c
—I	64%	CH ₂ Cl ₂ - AcOEt : 95-5 Rf=0,75	solide	5a : 6-Bromo-4-butyl-2-méthyl-2H-[1,2,4] triazine-3,5-dione
	95%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,61	huile	5b : 6-Bromo-4-butyl-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	72%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,75	huile	5c : 6-Bromo-4-butyl-2-heptyl-2H-[1,2,4] triazine-3,5-dione
	90%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,58	huile	5d : 6-Bromo-4-(3-méthyl-but-2-ènyl)-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

5 CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

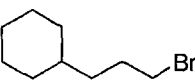
Intermédiaires 6 :



10 La synthèse des intermédiaires **6a-6c** est réalisée à partir de l'intermédiaire **2d** : suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **4a** en utilisant divers dérivés halogénés **RX**.

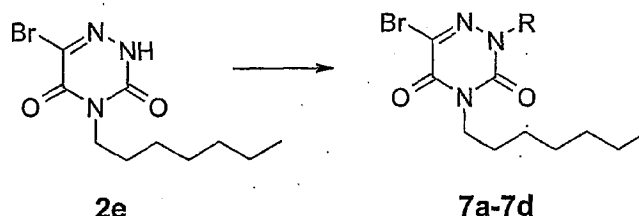
15

Tableau 5: intermédiaires **6a-6c**

RX	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 6a-6b
—I	91%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0,61	Solide	6a : 6-Bromo-2-méthyl-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	88%	EP-AcOEt:60-40 Rf=0,53	Huile	6b : 6-Bromo-2-heptyl-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	80%	EP-AcOEt:60-40 Rf=0,43	Huile	6c : 6-Bromo-2-(3-cyclohexyl-propyl)-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

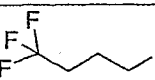
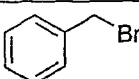
CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

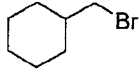
Intermédiaires 7 :



- 5 La synthèse des intermédiaires **7a-7d** est réalisée à partir de l'intermédiaire **2e** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **4a** en utilisant divers dérivés halogénés **RX**.

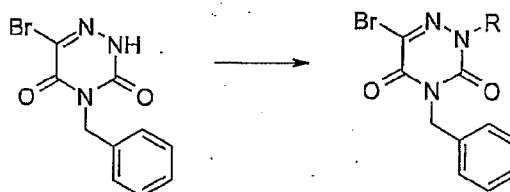
Tableau 6: intermédiaires **7a-7d**

RX	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 7a-7d
—I	92%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 Rf=0,65	huile	7a : 6-Bromo-4-heptyl-2-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	98%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0,81	huile	7b : 6-Bromo-4-heptyl-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	80%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,60	huile	7c : 2-Benzyl-6-bromo-4-heptyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

	78%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,59	huile	7d : 6-Bromo-2-cyclohexylméthyl-4-heptyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
---	-----	---------------------------	-------	--

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

Intermédiaires 8 :

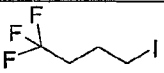
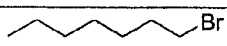


2f

8a-8b

La synthèse des intermédiaires **8a-8b** est réalisée à partir de l'intermédiaire **2f** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **4a** en utilisant divers dérivés halogénés **RX**.

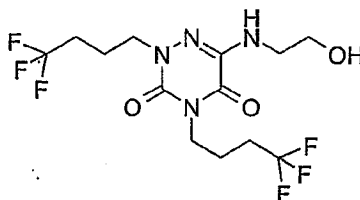
Tableau 7: intermédiaires **8a-8b**

RX	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 8a-8b
	93%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,46	huile	8a : 4-Benzyl-6-bromo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
	98%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,66	huile	8b : 4-Benzyl-6-bromo-2-heptyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

Intermédiaires 9 :

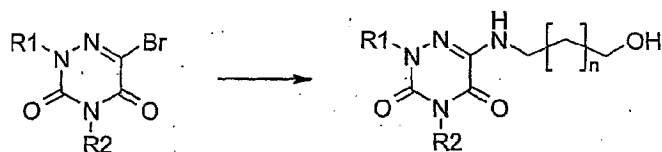
a) 6-(2-Hydroxy-éthylamino)-2,4-bis-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (9a)



3 g (7,3 mmol) de triazine **1d** sont placés dans 1,3 ml d'éthanolamine à 130°C pendant 5 h. Après refroidissement, 50ml d'eau sont ajoutés au milieu

réactionnel qui est ensuite extrait par l'AcOEt. Après séchage sur MgSO₄, les phases organiques sont concentrées à sec et le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :70-30). 1,9g d'huile correspondant à l'intermédiaire **9a** sont ainsi isolés (rendement 66%). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :70-30, R_f=0,28.

b) Intermédiaires 9b-9l



9b-9d n=0

9e-9j n=1

9k-9l n=2

La synthèse des intermédiaires **9b-9l** est réalisée à partir des composés de départ listés dans le tableau 8 suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **9a**.

Tableau 8: intermédiaires **9b-9l**

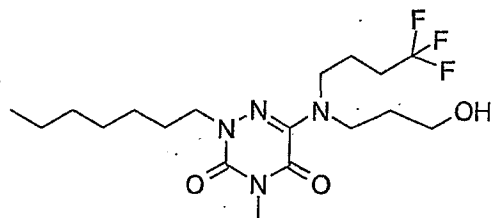
Synthons de départ	Amino alcool	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 9b-9k
4b	Ethanol-amine	77%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt:60-40 R _f =0,28	solide	9b : 2-Heptyl-6-(2-hydroxy-éthylamino)-4-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
1e	Ethanol-amine	67%	EP-AcOEt:70-30 R _f =0,56	huile	9c : 2,4-Diheptyl-6-(2-hydroxy-éthylamino)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
1f	Ethanol-amine	56%	EP-AcOEt:80-20 R _f =0,18	huile	9d : 2,4-Bis-(3-cyclohexyl-propyl)-6-(2-hydroxy-éthylamino)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
1b	Amino-propanol	18%	AcOEt R _f =0,42	huile	9e : 6-(3-Hydroxy-propyl-amino)-2,4-diméthyl-2H-[1,2,4] triazine-3,5-dione

33
W

4a	Amino-propanol	44%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0,13	solide	9f: 6-(3-Hydroxy-propyl-amino)-4-méthyl-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
4b	Amino-propanol	67%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt:60-40 Rf=0,32	solide	9g: 2-Heptyl-6-(3-hydroxy-propylamino)-4-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
6a	Amino-propanol	45%	EP-AcOEt:80-20 Rf=0,05	solide	9h: 6-(3-Hydroxy-propyl-amino)-2-méthyl-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
7a	Amino-propanol	34%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH:90-10 Rf=0,47	solide	9i: 4-Heptyl-6-(3-hydroxy-propylamino)-2-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
7b	Amino-propanol	64%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0,30	solide	9j: 4-Heptyl-6-(3-hydroxy-propylamino)-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
1b	Amino-butanol	50%	AcOEt Rf=0,35	solide	9k: 6-(4-Hydroxy-butyl-amino)-2,4-diméthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
7a	Amino-butanol	21%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH:90-10 Rf=0,45	solide	9l: 4-Heptyl-6-(4-hydroxy-butylamino)-2-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

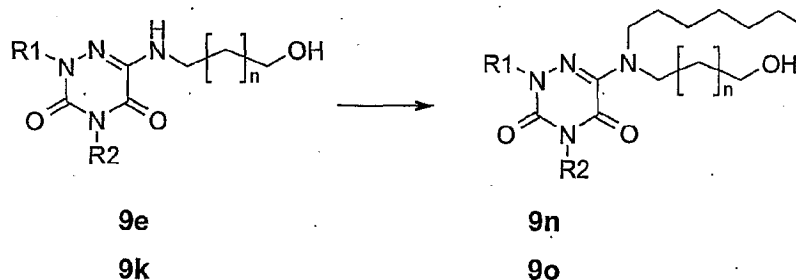
c) 2-Heptyl-6-[(3-hydroxy-propyl)-(4,4,4-trifluoro-butyl)-aminol] - 4-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (9m)



- 5 7,3 g (24,2 mmol) de triazine **9g** sont placés en présence tert-butyl-chloro-diméthyl-silane (4g, 26,5mmol) dans 50 ml de dichlorométhane à température ambiante durant une nuit. Le milieu réactionnel est ensuite lavé avec de l'eau puis de la saumure. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée à sec et le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur
- 10 silice (CH₂Cl₂-AcOEt :95-5). 10g d'huile sont isolés (rendement quantitatif). 4,1g (10mmol) de ce composé sont placés dans 40ml de DMF à 0°C sous azote puis, 0,4g (10mmol) de NaH (60% dans la paraffine) sont additionnés par fractions et ce mélange est agité 10mn. 2,4g (10mmol) de 1,1,1-trifluoro-4-iodo-butane sont ajoutés et la solution est agitée à température ambiante pendant
- 15 3h. 0,5 équivalent de NaH ainsi que de 1,1,1-trifluoro-4-iodo-butane sont à nouveau ajoutés et l'agitation est poursuivie pendant 2h. Après concentration à sec, le résidu est repris par H₂O puis extrait avec l'AcOEt. Après séchage sur MgSO₄, les phases organiques sont concentrées à sec et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :90-10).
- 20 On isole 2g de composé (rendement=40%) qui est ensuite dilué dans 30ml de THF et 7,4ml d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1M dans le THF) est coulée goutte à goutte. Ce mélange est agité 2h à température ambiante puis, 50ml d'eau sont additionnés et le milieu est extrait à l'AcOEt. Après séchage sur MgSO₄, les phases organiques sont concentrées à sec et
- 25 l'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice (éther de pétrole-AcOEt :70-30). 1,5g de triazine **9m** sont ainsi isolés sous forme d'huile

(rendement quantitatif). CCM gel de silice 60 F 254 Merck, éther de pétrole-AcOEt :90-10, Rf=0,38.

d) Intermédiaires 9n-9o



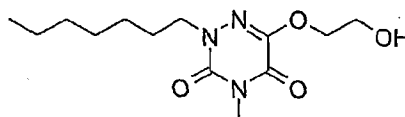
La synthèse des intermédiaires **9n** et **9o** est réalisée respectivement à partir des intermédiaires **9e** et **9k** suivant le mode opératoire décrit pour la synthèse de **9m** en utilisant le bromoheptane.

Tableau 9: intermédiaires 9n-9o

Synthons de départ	Rdt	CCM	Etat	Intermédiaires 9n-9o
9e	59%	heptane-AcOEt:50-50 Rf=0,16	huile	9n : 6-[Heptyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-2,4-diméthyl-2H-[1,2,4]triazine-3, 5-dione
9k	59%	heptane-AcOEt:50-50 Rf=0,24	huile	9o : 6-[Heptyl-(4-hydroxy-butyl)-amino]- 2,4-diméthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

CCM : gel de silice 60 F 254 Merck, EP=éther de pétrole

e) 2-Heptyl-6-(2-hydroxy-éthoxy)-4-méthyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (9p)



1,5 g (4,9 mmol) de triazine **4b** et 0,8g (5,8mmol) de K₂CO₃ sont placés dans 1,5 ml d'éthylèneglycol à 130°C pendant 0,5 h. 50ml d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite extrait par l'AcOEt . Après séchage sur