

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②

N° 80 23265

⑤④ Nouvelles pyridothienotriazines et leur procédé de préparation.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 K 31/53; C 07 D 495/14.

②② Date de dépôt..... 30 octobre 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : *EUA, 31 octobre 1979, n° 089 853.*

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 19 du 8-5-1981.

⑦① Déposant : Société dite : USV PHARMACEUTICAL CORPORATION, résidant aux EUA.

⑦② Invention de : Raymond D. Youssefeyeh et Jeffrey D. Wilson.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Brot,
83, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

- 1 -

L'invention concerne de nouveaux agents antiallergiques et, plus particulièrement, certaines nouvelles pyridothiénotriazines possédant une activité antiallergique utile.

La 4-hydroxy-pyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine, ainsi que les dérivés pyrazinothiéno et benzo-

5 triazine, correspondants, sont décrits par A.W. Schneller et F.U. Clough, *Heterocycles* **3**, 135 (1975). Des dérivés de 4-hydroxybenzothiénotriazine sont décrits par J.R. Beck et Y.A. Yahner, *J. Org. Chem.* **41**, 1733 (1976).

10 De façon surprenante, on a découvert maintenant que certaines nouvelles pyridothiénotriazines et pyridothiénotriazinones ont une activité antiallergique notable par voie orale, tandis que la 4-hydroxy-pyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine connue est pratiquement inactive,

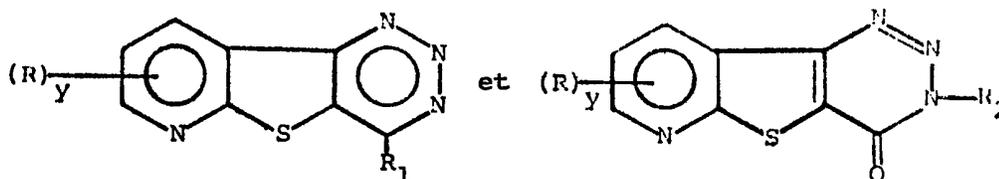
15 lorsqu'on détermine son activité antiallergique en appliquant des essais normalisés servant à la détermination de cette activité.

Les nouvelles pyridothiénotriazines et pyridothiénotriazinones de l'invention sont substituées, sur le noyau

20 pyridine et/ou le noyau triazine, par divers substituants tels que des groupes alkyle, alcoxyle, alcynyloxyle, alcényloxyle, hydroxyle, nitro, des halogènes, des groupes carboxyle, carbalcoxyle, cyano, trifluorométhyle, alcoxyalcoxyle, aralkyle, aralkyloxyalcoxyle, aralkyloxyle,

25 hydrazine, amine, alkylamine, alcanoylamine, alcényle, alcynyle, aryle, alcaryle et alcanoyloxyle. Le nombre de substituants du noyau pyridine peut varier de 1 à 3, mais, habituellement, les composés nouveaux de l'invention ne portent pas plus de deux substituants.

30 Les composés nouveaux selon l'invention répondent à l'une des formules :



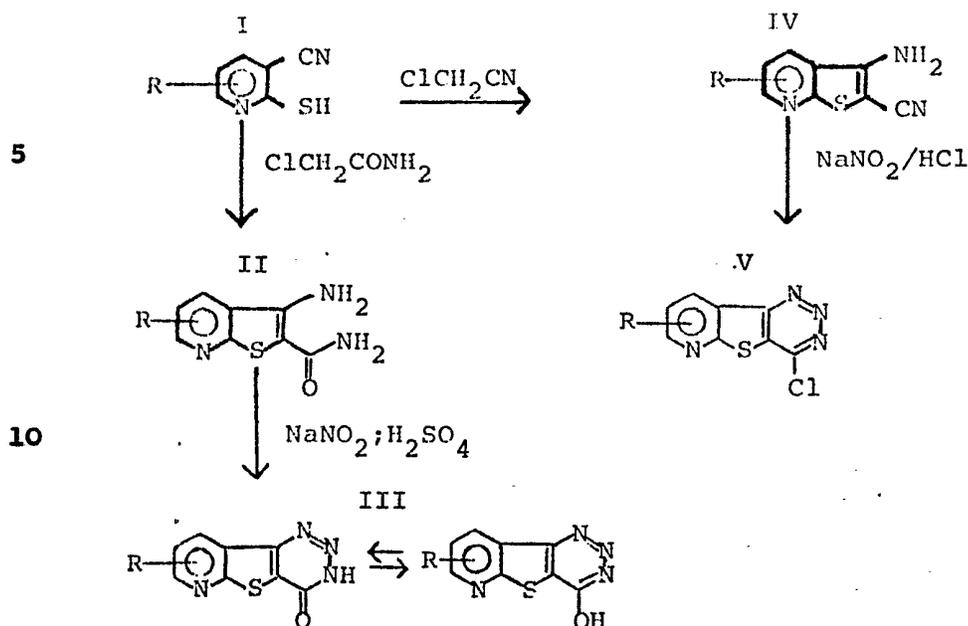
- 2 -

dans lesquelles R et R_1 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, aryle ou aralkyle, un atome d'halogène, un groupe alcoyle, alcényloyle, alcynyloyle, cyano, hydroxyle, acyloyle, amine, alkylamine, alcanoylamine, carbalcoxyamine, carboxyle, carbalcoyle ou trihalogénoalkyle, y est un nombre entier de 1 à 3 et R_2 représente un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, acyle, aralkyle ou carbalcoyle, sous cette réserve que R n'est pas un atome d'hydrogène lorsque R_1 est un groupe hydroxyle. Le nombre total d'atomes de carbone de chacun des substituants hydrocarbyle peut aller jusqu'à 10.

Les composés préférentiels sont ceux dans lesquels les radicaux hydrocarbyle représentés par R, R_1 et R_2 contiennent au maximum 7 atomes de carbone, lorsqu'ils sont aliphatiques, et au maximum 10 atomes de carbone, lorsqu'ils sont aromatiques, comme par exemple les groupes phényle et naphtyle. Il est entendu aussi que les radicaux aryle, aralkyle et alcaryle comprennent les noyaux hétérocycliques connus comme les noyaux furane, thiophène, thiazole, pyridine, pyrimidine, pipéridine, oxazole etc..., aussi bien que les noyaux benzo-hétérocycliques, par exemple benzothiophène et benzofurane.

On peut préparer les composés nouveaux de l'invention par des procédés connus, à partir de la 2-mercapto-3-cyanopyridine, en appliquant la suite de réactions suivante :

- 3 -



15 La suite de réactions donne des composés de formule III, qui existent en tant que mélange des formes cétone et énol. Pour préparer les composés thérapeutiques nouveaux, on diazote un composé de formule II pour obtenir les pyridothienotriazinones de formule III ou bien on diazote un composé de formule IV pour obtenir les pyridothienotriazines de formule V. On peut préparer les composés de départ répondant respectivement aux formules II et IV par des procédés connus, en partant de 2-mercapto-3-cyanopyridines de formule I, que l'on fait réagir sur le chloracétonitrile pour obtenir les composés de formule IV ou sur la chloracétamide pour obtenir ceux de formule II.

On conduit les réactions de diazotation en utilisant la réaction bien connue d'un nitrite sur un acide minéral, par exemple d'un nitrite alcalin tel que le nitrite de sodium sur des acides minéraux tels que les acides chlorhydrique et sulfurique. On conduit la réaction dans un solvant approprié, par exemple l'éthanol ou l'acide acétique. Le solvant n'est pas critique, mais il est de préférence miscible à l'eau, particulièrement parce qu'il

- 4 -

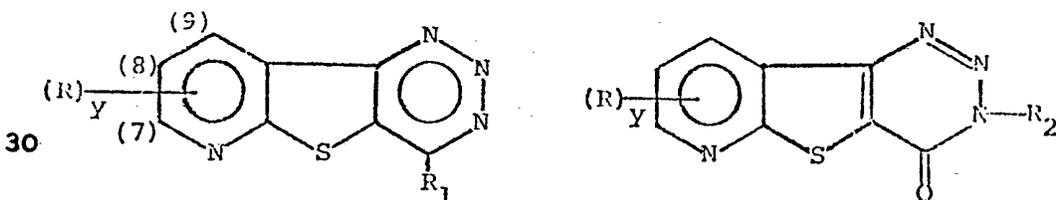
est commode et donc préférentiel d'ajouter le nitrite sous forme de solution aqueuse. Comme dans la plupart des réactions de diazotation, on applique de basses températures, par exemple inférieures à la température ambiante et, de préférence, inférieures à environ 10°C.

On peut préparer les nouvelles pyridothiénotriazines dans lesquelles le substituant en 4 est autre que -Cl par des réactions de remplacement, pour remplacer le substituant -Cl par d'autres substituants. Ces réactions sont bien connues et comprennent l'amination pour introduire des groupes amine; le remplacement par -SH, par exemple par réaction sur la thiourée, suivi d'une alkylation, donne les thioéthers correspondants.

On peut éliminer le substituant 4-Cl par réaction sur l'hydrazine pour introduire un groupe hydrazino que l'on peut alors éliminer par réaction sur l'oxyde mercurique pour obtenir les composés correspondants substitués en 4, c'est-à-dire dans lesquels $R_1 = H$.

On peut effectuer une alkylation pour introduire des groupes alkyle en position 3 par des procédés classiques, par exemple au moyen d'iodures d'alkyle tels que les iodures de méthyle et d'éthyle.

En utilisant les suites de réactions décrites, on peut préparer une large variété de pyridothiénotriazines, comme l'indique le tableau suivant, dans lequel "Me" veut dire méthyle, "Et", éthyle et "Bu", butyle :



	$(R)_Y$	R_1	R_2
	7-Me	OEt	---
	7-C ₆ H ₅	---	Et
35	7-C ₆ H ₅	OEt	---

- 5 -

(R) _y	R ₁	R ₂
7,9-diMe	NH ₂	---
7-OMe	---	COCH ₃
7-CN	---	C ₆ H ₅ CH ₂
5 7-CO ₂ Me	---	-CH ₂ -CH = CH ₂
7-CF ₃	NHNH ₂	---
7,9-diOMe	OCH ₂ CH ₂ OEt	---
7-C ₆ H ₅ CH ₂	H	---
7-Me ₂ N	Cl	---
10 7-NO ₂	---	COOEt
7-NH ₂	Cl	---
7-C ₃ H ₇	Cl	---
7-CH ₃ -9-NO ₂	Cl	---
7-C ₆ H ₅ CH ₂	H	---
15 7-Bu	H	---
7-CF ₃	H	---
7-CH ₃	H	---
7-SCH ₃	H	---

Les nouveaux esters hétérocycliques de l'invention
 20 sont utiles thérapeutiquement tels quels ou peuvent être
 utilisés sous forme de sels, étant donné leur nature
 basique. Ainsi, ces composés forment des sels avec une
 large variété d'acides minéraux et organiques, y compris
 des acides thérapeutiquement acceptables. Bien entendu,
 25 les sels d'acides thérapeutiquement acceptables sont
 utiles à la préparation de compositions, lorsqu'on désire
 qu'elles soient solubles dans l'eau. Les sels d'acides
 thérapeutiquement inacceptables sont particulièrement
 utiles à l'isolement et à la purification des esters
 30 nouveaux. Donc, l'invention envisage tous les sels
 d'acides des présents esters nouveaux.

Les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement
 acceptables ont une importance particulière en thérapeuti-
 que. Ils comprennent des sels d'acides minéraux comme les

- 6 -

acides chlorhydrique, iodhydrique, bromhydrique, phosphorique, métaphosphorique, nitrique et sulfurique, ainsi que des sels d'acides organiques comme les acides tartrique, acétique, citrique, malique, benzoïque, glycolique, gluconique, succinique, des acides arènesulfoniques tels que l'acide p-toluènesulfonique etc... Les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement inacceptables, bien qu'ils ne soient pas utiles en thérapeutique, sont précieux pour l'isolement et la purification des substances nouvelles.

10 En outre, ils sont utiles à la préparation de sels pharmaceutiquement acceptables. Dans ce groupe, les sels les plus courants comprennent ceux des acides fluorhydrique et perchlorique. Les fluorhydrates sont particulièrement utiles à la préparation des sels pharmaceutiquement

15 acceptables, par exemple des chlorhydrates, par dissolution dans l'acide chlorhydrique et cristallisation du chlorhydrate formé. Les sels d'acide perchlorique sont utiles à la purification et à la cristallisation des nouveaux produits.

Comme agents thérapeutiques, les présents esters hétérocycliques nouveaux sont particulièrement utiles en tant qu'agents antiallergiques, agissant par inhibition de la libération des médiateurs. Ces esters sont actifs par voie orale dans le dépistage de l'anaphylaxie cutanée passive et/ou ils inhibent la libération d'histamine par

25 les mastocytes du rat sensibilisé passivement.

Les agents thérapeutiques de l'invention peuvent être administrés seuls ou conjointement avec des véhicules pharmaceutiquement acceptables dont la proportion est déterminée par la solubilité et la nature chimique du

30 composé, la voie d'administration choisie et la pratique pharmaceutique classique. Par exemple, on peut les administrer par voie orale sous forme de comprimés ou gélules contenant des excipients tels que l'amidon, le lactose, certains types d'argile etc... On peut les

35 administrer par voie orale sous la forme de solutions qui peuvent contenir des colorants et des arômes ou bien

- 7 -

les injecter par voie parentérale, c'est-à-dire intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée. Pour l'administration parentérale, on peut les utiliser sous la forme d'une solution stérile contenant d'autres solutés, par exemple
5 suffisamment de soluté physiologique ou de glucose pour rendre la solution isotonique.

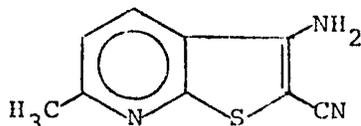
Le médecin déterminera le dosage le plus approprié des agents thérapeutiques selon l'invention et ce dosage variera selon le mode d'administration et le composé
10 choisi et, en outre, selon le patient qu'il s'agit de traiter. Généralement, on désirera commencer le traitement avec de petits dosages, notablement inférieurs à la dose optimale du composé et on augmentera la dose par petits paliers jusqu'à ce que l'effet optimal dans les circon-
15 tances données soit atteint. Généralement, on trouvera que, lorsque la composition est administrée par voie orale, il faut de plus grandes quantités de l'agent actif pour produire le même effet qu'une plus petite quantité administrée par voie parentérale. Les composés sont utiles
20 de la même façon que d'autres agents antiallergiques et le dosage est du même ordre de grandeur que l'on applique généralement pour ceux-ci. Le dosage thérapeutique sera généralement de 10 à 750 mg par jour et davantage, bien que l'administration puisse se faire en plusieurs unités
25 de dosage. Des comprimés contenant 10 à 250 mg d'agent actif sont particulièrement utiles.

Les exemples suivants illustrent davantage l'invention.

EXEMPLE 1

3-amino-2-cyano-6-méthylthiéno 2,3-b pyridine

30



- 8 -

A une solution de 7,5 g (0,05 mol) de 2-mercapto-3-cyano-6-méthylpyridine dans 200 ml de méthanol, on ajoute 5,4 g (0,1 mol) de méthoxyde de sodium. On continue d'agiter jusqu'à dissolution complète. On ajoute alors
 5 8,0 g (0,1 mol) de chloracétonitrile dans 20 ml de méthanol et on chauffe le mélange au reflux pendant 6 heures. Après avoir chassé le solvant, on dilue le résidu à l'eau et on filtre. On cristallise le produit brut dans le méthanol, point de fusion 241 à 242°C (le DE-OS
 10 2 241 717 indique 241 à 243°C).

De la même façon, on prépare les dérivés de 3-amino-6-méthylthiéno[2,3-b]pyridine portant en position 2 les substituants suivants :

	CONH ₂	point de fusion	237 à 238°C
15	CO ₂ Et	point de fusion	196 à 198°C
	COCH ₃	point de fusion	176 à 177°C
	COC ₆ H ₅	point de fusion	193 à 196°C

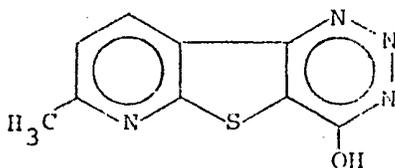
De façon similaire, en utilisant les 2-mercapto-3-cyanopyridines portant les substituants suivants :

- 20 6-méthoxy-,
 6-cyano,
 6-trifluorométhyle,
 6-benzyle,
 6-nitro.
- 25 on obtient les 2-cyano-3-amino-thiéno[2,3-b]pyridines portant les substituants respectifs en 6.

EXEMPLE 2

4-hydroxy-7-méthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine

30



A une solution froide de 2,7 g (0,04 mol) de nitrite
 35 de sodium dans 65 ml d'acide sulfurique concentré, on ajoute lentement une suspension de 8 g (0,039 mol) de

- 9 -

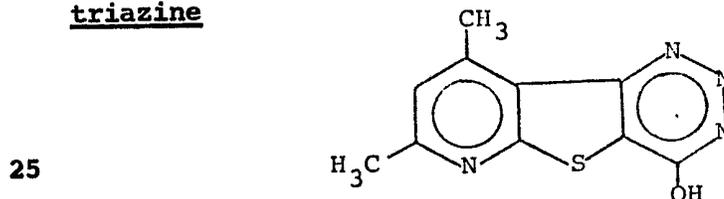
3-amino-2-carboxamido-6-méthylthiéno[2,3-b]pyridine dans 250 ml d'acide acétique. On continue d'agiter une heure de plus. Puis on filtre et on verse le filtrat sur de la glace. On filtre de produit brut, on le dissout dans 5 de l'hydroxyde de sodium à 5 %, on traite par le charbon de bois et on acidifie par l'acide acétique pour obtenir la 4-hydroxy-7-méthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine, point de fusion 215 à 216°C.

De la même façon, en diazotant les 3-amino-2-carboxa- 10 midothiéno[2,3-b]pyridines portant en 6 les substituants ci-après, on obtient les 4-hydroxypyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazines portant les substituants correspondants en 7 :

- 6-méthoxy,
- 15 6-cyano,
- 6-trifluorométhyle,
- 6-benzyle,
- 6-nitro.

EXEMPLE 3

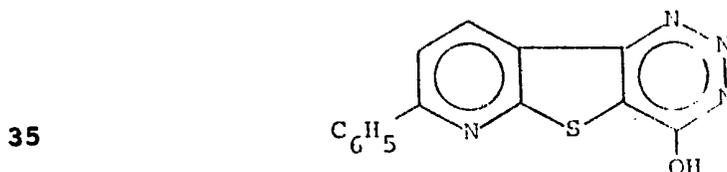
20 4-hydroxy-7,9-diméthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]1,2,3-triazine



On prépare ce composé en partant de réactifs appropriés par le procédé décrit à l'Exemple 2, point de fusion 215 à 216°C.

30 EXEMPLE 4

4-hydroxy-7-phénylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine



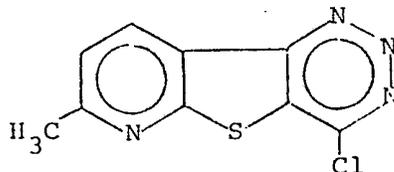
- 10 -

On prépare ce composé en partant de réactifs appropriés, par le procédé décrit à l'Exemple 2, point de fusion supérieur à 280°C.

EXEMPLE 5

5 4-chloro-7-méthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine

10



15

20

A une solution froide de 4,2 g (0,022 mol) de 3-amino-2-cyano-6-méthylthiéno[2,3-b]pyridine dans 30 ml de HCl concentré et 30 ml d'acide acétique, on ajoute une solution de 1,9 g (0,028 mol) de NaNO₂ dans 20 ml de H₂O. Une fois l'addition achevée, on retire le bain de glace et on continue d'agiter 2 heures de plus. On verse alors le mélange sur de l'eau glacée et on filtre. On recristallise le produit brut dans le méthanol, point de fusion 188 à 189°C.

25

De la même manière, la diazotation des 3-amino-2-cyano-thiéno[2,3-b]pyridines portant en 6 les substituants ci-après donne les 4-chloropyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazines correspondants portant les substituants respectifs en 7 :

6-méthoxy,

6-cyano,

6-trifluorométhyle,

6-benzyle,

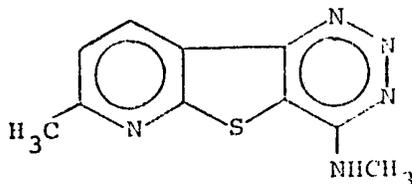
30

6-nitro.

- 11 -

EXEMPLE 64-méthylamino-7-méthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine

5



A une solution de 5 g (0,02 mol) de 4-chloro-7-méthyl-
 10 pyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine dans 500 ml
 d'éthanol à 70°C, on fait barboter de la méthylamine
 gazeuse pendant 1 heure. Après refroidissement à la
 température ambiante, on évapore le mélange jusqu'à
 siccité, on dilue à l'eau et on filtre. En cristallisant
 15 le produit brut dans un mélange d'acide acétique et
 d'éther, on obtient le produit pur, point de fusion
 256 à 260°C.

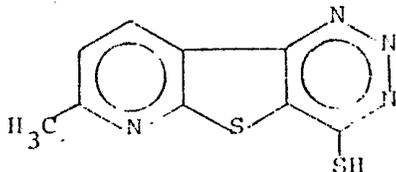
De la même façon, on prépare les dérivés de 7-méthyl-
 pyrido[3', 2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine portant
 20 en 4 les substituants suivants, en utilisant l'amine ou
 l'alcool appropriés :

	NH ₂	point de fusion 300°C
	NHNH ₂	point de fusion 218°C décomposition
	NHNHCO ₂ Me	point de fusion 210 à 211°C
25	$\text{NHN} = \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	point de fusion 234 à 236°C
	OEt	point de fusion 171 à 173°C
	OMe	point de fusion 190 à 191°C
30	OCH ₂ CH ₂ OEt	point de fusion 125 à 126°C

- 12 -

EXEMPLE 74-mercapto-7-méthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine

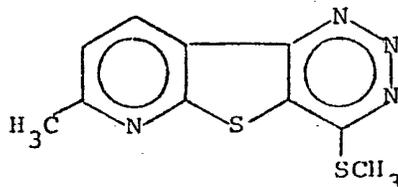
5



On chauffe au reflux pendant 2 heures un mélange de
 10 7 g (0,03 mol) de 4-chloro-7-méthylpyrido[3',2':4,5]thiéno
 [3,2-d]-1,2,3-triazine et 7 g (0,09 mol) de thiourée dans
 350 ml d'éthanol. Puis on refroidit et on filtre. On
 dissout le produit brut dans NaOH à 5 %, on traite par
 le charbon de bois et on filtre. On acidifie par l'acide
 15 acétique, on filtre et on obtient un solide jaune, point
 de fusion 205 à 208°C.

EXEMPLE 84-méthylthio-7-méthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine

20

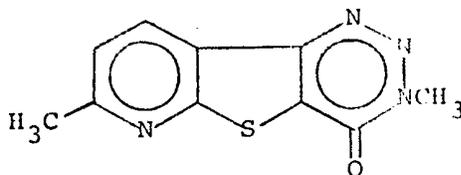


25 A une solution de 5 g (0,02 mol) du thiol dans 400 ml
 de NaOH à 5 %, on ajoute 5 ml d'iodure de méthyle et on
 agite le mélange pendant 2 heures. On recueille le précipité
 solide qui se forme et on le cristallise dans l'éthanol,
 point de fusion 197 à 198°C.

- 13 -

EXEMPLE 93,7-diméthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine-4-one

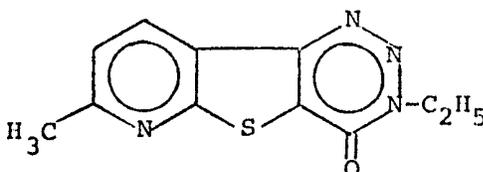
5



A un mélange de 6 g (0,028 mol) de 4-hydroxy-7-méthyl-
 10 pyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine et 12 g de
 K₂CO₃ dans 150 ml de diméthylformamide à 75°C, on ajoute
 6 ml d'iodure de méthyle et on continue d'agiter à cette
 température pendant 3 heures. On dilue alors le mélange à
 l'eau et on recueille par filtration le produit précipité.
 15 En cristallisant dans le chloroforme, on obtient un point
 de fusion de 169 à 171°C.

EXEMPLE 103-éthyl-7-méthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine-4-one

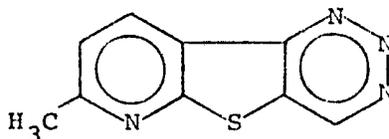
20



25 De la façon décrite à l'Exemple 9, en utilisant
 l'iodure d'éthyle, on obtient ce composé, point de fusion
 165 à 167°C.

EXEMPLE 117-méthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine

30



- 14 -

On agite à 50°C pendant 24 heures un mélange de 8,3 g (0,036 mol) de 4-hydrazino-7-méthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine et 8,5 g (0,039 mol) d'oxyde mercurique dans 500 ml d'eau, puis on filtre. On extrait le produit brut par 600 ml de dichlorométhane, on traite par le charbon de bois et on concentre à 200 ml. En filtrant et en recristallisant dans un mélange de dichlorométhane et d'éther, on obtient un produit ayant un point de fusion de 248 à 250°C.

De la façon décrite aux Exemples 5, 6 et 11, la 3-amino-2-cyano-4,6-diméthylthiéno[2,3-b]pyridine et la 3-amino-2-cyano-6-phénylthiéno[2,3-b]pyridine donnent respectivement la 7,9-diméthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine et la 7-phénylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine.

De la façon décrite aux Exemples 6 et 11, on fait réagir sur l'hydrazine et ensuite sur l'oxyde mercurique les 4-chloropyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazines portant les substituants ci-après en 7 pour obtenir les pyrido[3',2':4,5]-thiéno[2,3-d]-1,2,3-triazines portant les substituants correspondants en 7 :

7-méthoxy,

7-cyano,

7-trifluorométhyle,

7-benzyle,

7-nitro.

Les composés de l'invention ont une puissante activité d'inhibition de la formation d'une papule lorsqu'on les étudie selon la méthode de dépistage de l'anaphylaxie cutanée passive chez le rat, telle qu'elle est décrite par I. Mota, Life Sciences, 7, 465 (1963) et Z. Ovary et al., Proceedings of Society of Experimental Biology and Medicine, 81, 584 (1952).

Le tableau ci-après indique l'activité des composés les plus puissants de l'invention. Les activités sont exprimées par les DE₅₀ qui sont les doses nécessaires

- 15 -

pour assurer une diminution de 50 % de la grosseur des papules.

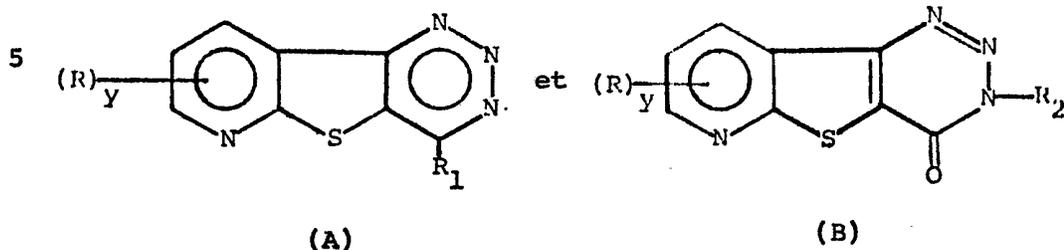
	(R) _y	R ₁	DE ₅₀ , mg/kg p.o.
	7-CH ₃	OH	6,0
5	7,9-di-CH ₃	OH	5,6
	7-CH ₃	H	1,0
	7-phényle	OH	0,74

Contrairement à ce qui précède, le composé connu, dans lequel (R)_y est un atome d'hydrogène et R₁ un groupe OH, donne seulement une inhibition de 31 % de la grosseur des papules lorsqu'on l'essaie à 25 mg/kg p.o.

Etant donné cette propriété d'inhiber la formation des papules, ces composés seraient utiles dans le traitement de l'asthme et d'autres réactions allergiques.

REVENDEICATIONS

1.- Composé antiallergique répondant à l'une des formules :



10 dans lesquelles R et R_1 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, aryle ou aralkyle, un atome d'halogène, un groupe alcoxyle, alcényloxy, alcynyloxy, cyano, hydroxyle, acyloxy, amine, alkylamine, alcanoylamine, carbalcoxyamine, carboxyle, carbalcoxyle ou trihalogénoalkyle, y est un nombre entier de 1 à 3 et R_2 représente un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, acyle, aralkyle ou carbalcoxyle, sous cette réserve que R n'est pas un atome d'hydrogène lorsque R_1 est un groupe hydroxyle.

20 2.- Composé selon la revendication 1, répondant à la formule B et caractérisé par le fait que R et R_2 représentent chacun un groupe alkyle inférieur.

3.- Composé selon la revendication 1, répondant à la formule B et caractérisé par le fait que R représente un groupe alkyle inférieur et R_2 un groupe aralkyle.

4.- Composé selon la revendication 1, répondant à la formule A et caractérisé par le fait que R représente un groupe aryle et R_1 un groupe hydroxyle.

5.- Composé selon la revendication 1, répondant à la formule A et caractérisé par le fait que R représente un groupe alkyle et R_1 un groupe hydroxyle.

6.- Composé selon la revendication 1, répondant à la formule A et caractérisé par le fait que R représente un groupe aryle et R_1 un atome d'hydrogène.

7.- Composé selon la revendication 1, répondant à la formule A et caractérisé par le fait que R représente un

groupe alkyle et R_1 un atome d'hydrogène.

8.- Composé selon la revendication 1, répondant à la formule A et caractérisé par le fait que R représente un groupe alkyle inférieur et R_1 un atome de chlore.

5 9.- Composé selon la revendication 1, répondant à la formule A et caractérisé par le fait que R représente un groupe alkyle inférieur et R_1 un groupe alkyle.

10 10.- Composé selon la revendication 1, répondant à la formule A et caractérisé par le fait que R représente un groupe alkyle inférieur et R_1 un groupe amine.

11.- Composé selon la revendication 1, répondant à la formule A et caractérisé par le fait que R représente un groupe alkyle inférieur et R_1 un groupe mercaptan.

15 12.- 7-méthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine.

13.- 4-hydroxy-7,9-diméthyl[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine.

14.- 4-hydroxy-7-phénylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine.

20 15.- 4-chloro-7-méthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine.

16.- 4-méthylamino-7-méthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine.

25 17.- 4-mercapto-7-méthyl[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine.

18.- 4-méthylthio-7-méthyl[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine.

19.- 3,7-diméthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine-4(3H)one.

30 20.- 4-hydroxy-7-méthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine.

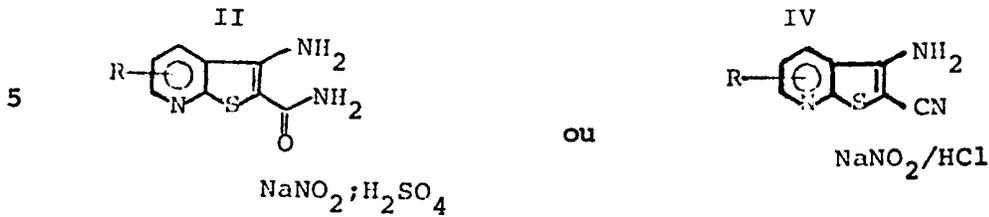
21.- 4-hydrazino-7-méthylpyrido[3',2':4,5]thiéno[3,2-d]-1,2,3-triazine.

35 22.- Sels d'addition d'acide formés par les composés selon l'une des revendications 1 à 12.

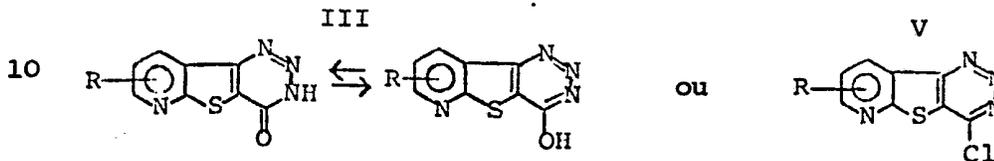
23.- Procédé de préparation des composés selon l'une

- 18 -

des revendications 1 à 21, caractérisé par le fait que l'on diazote un composé de formule :



pour obtenir respectivement un composé de formule :



15 que, si on le désire, on convertit les composés de formule V, par des procédés connus, en composés dans lesquels le substituant Cl est remplacé par d'autres groupes représentés par R_1 selon la revendication 1 et que, si on le désire, on convertit les composés de formule III, par

20 des procédés d'alkylation connus, en composés correspondants alkylés en 3.

24.- Procédé selon la revendication 23, caractérisé par le fait que l'on convertit les composés obtenus en sels d'addition d'acide.