

r1



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 882.315

Classif. Internat.: C07B A61K

Mis en lecture le:

19-09-1980

Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 19 mars 1978 à 15 h. 20

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : THE UPJOHN COMPANY,
301 Henrietta Street, Kalamazoo, Etat de Michigan,
(Etats-Unis d'Amérique),

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Composés de 6-aryl pyrimidine, leur
préparation et leur utilisation,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 19 mars 1979,
n° 22.205 et le 28 septembre 1979, n° 79850 au nom de
W. Wierenga, H. I. Skulnick, D.A. Stringfellow et P.E. Fast
dont elle est l'ayant cause.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 19 septembre 1978

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

00015

MEMOIRE DESCRIPTIF
déposé à l'appui d'une demande de
BREVET D'INVENTION

au nom de :

THE UPJOHN COMPANY

pour:

"Composés de 6-aryl pyrimidine, leur préparation et
leur utilisation"

Priorité de deux demandes de brevet aux Etats-Unis
d'Amérique déposées les 19 mars 1979, sous le n° 22 205,
28 septembre 1979, sous le n° 79850, au nom de
Wendell Wierenga, Harvey Irving Skulnick, Dale Alan
Stringfellow et Patricia Evelyn Fast.

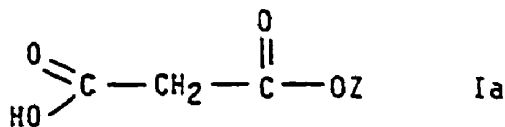
La présente invention est relative à des nouveaux composés de 6-aryl pyrimidine et à un groupe plus étendu de composés de 6-aryl pyrimidine qui se sont révélés être intéressants pour le traitement et la prévention d'infections virales ainsi que pour l'induction de la production d'interférons et la modification du système immunorégulateur.

Les nouveaux composés de la présente invention sont préparés au départ de composés constitués par des β -céto esters. Les β -céto esters de départ sont préparés de la façon suivante.

On utilise, à cet effet, un procédé à quatre étapes partant avec un composé de la formule Ia dans laquelle Z représente un alkyle de 1 à 5 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, ou bien un groupe de la formule:



dans laquelle R_{10} , R_{11} et R_{12} sont identiques ou différents et représentent un alkyle de 1 à 5 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, ou un phényle, et X et X_1 sont tels que définis ci-après.

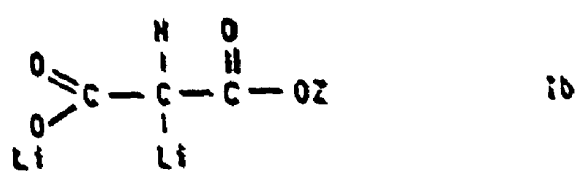


étape 1

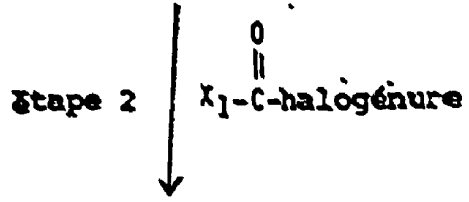
Base de Li



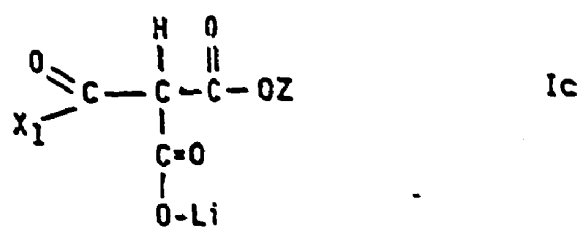
30



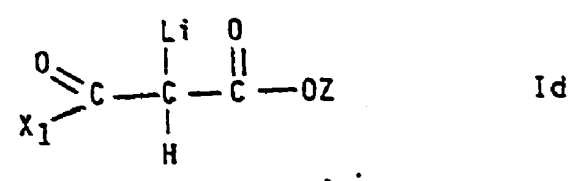
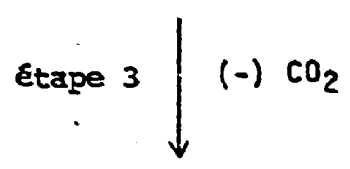
5



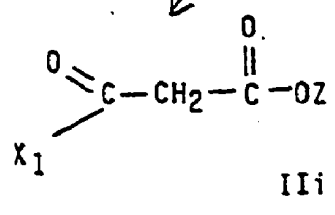
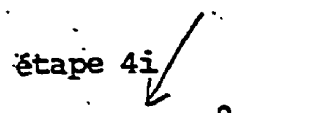
10



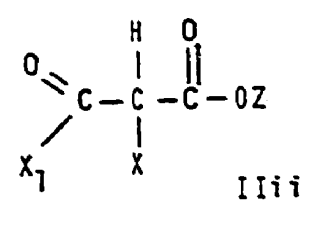
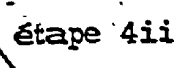
15



20



25



30

Bien que la séquence réactionnelle soit indiquée sous la forme de quatre étapes pour une question de clarté, du point de vue du chimiste la réaction est une réaction à "une seule étape", étant donné que la séquence se produit dans un seul récipient réactionnel sans devoir recourir à une séparation et à une purification après chaque réaction.

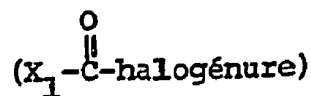
Dans l'étape 1, la matière de départ, à savoir un malonate de monoalkyle, de préférence le malonate de monoéthyle Ia ($Z = C_2H_5$), est traité dans du solvant anhydre avec deux équivalents d'une base de lithium à une température réduite.

Des solvants anhydres peuvent être, par exemple, le tétrahydrofurane, le diglyme, le glyme, le dioxane, le triamide hexaméthylphosphorique ou le diméthylformamide.

On entend par l'expression "base de lithium", par exemple des composés de la formule R_8-Li , dans laquelle R_8 représente un radical n-butyle, méthyle, phényle, t-butyle ou s-butyle, ou bien de la formule $LiN(R_9)_2$, dans laquelle R_9 représente un radical isopropyle, cyclohexyle ou triméthylsilyle, ou bien une combinaison de ces radicaux. On préfère utiliser le lithium de n-butyle.

On entend par l'expression "température réduite", une température allant de $0^\circ C$ à $-80^\circ C$, une température de départ d'environ $-70^\circ C$ étant préférable.

Après l'addition de la base de lithium, avec une augmentation simultanée de la température, le mélange de réaction est à nouveau refroidi jusqu'à environ $-65^\circ C$, après quoi l'on ajoute un halogénure d'acide de la formule:



(étape 2) . On peut ajouter l'halogénure d'acide soit sans solvant soit dilué avec un solvant sec . Une addition goutte à goutte d'halogénure d'acide dans le solvant sec à une température d'environ -65°C est préférable .

5 Le rapport optimum du malonate à l'halogénure d'acide est de 1,7 (ou plus grand) pour obtenir les meilleurs rendements. L'acylation (étape 2) et la décarboxylation (étape 3) pour donner le composé Id, sont accélérées en laissant la température de réaction se réchauffer lentement jusqu'à la température ambiante.

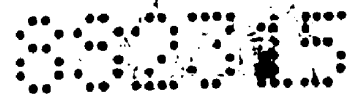
10 L'étape 4i, ou le processus de traitement , implique simplement un refroidissement rapide de la réaction au moment approprié avec de l'acide dilué suivi d'une extraction avec de l'éther. La phase organique est lavée avec du bicarbonate , séchée et concentrée pour
15 donner le β -céto ester Iii désiré.

Ou bien, dans l'étape 4ii (X ne représente pas de l'hydrogène), on ajoute au moins un équivalent de chlorure de X, de bromure de X ou d'iodure de X (de préférence un bromure de X ou un iodure de X) à la température ambiante et on laisse au repos le mélange de réaction jusqu'à ce que l'alkylation soit totale. Si on le désire , on peut chauffer le mélange pour activer l'alkylation. Le mélange est ensuite refroidi rapidement avec
20 de l'acide dilué, extrait avec de l'éther et la phase éthérée est lavée et concentrée, comme décrit pour l'étape 4i, de manière à obtenir le β -céto ester α -substitué désiré Iiii . Si on le désire, le produit Iiii peut ensuite être purifié par des méthodes ordinaires telles
25 qu'une chromatographie , une distillation , etc.

Exemples

Exemple 1 Acétate d'éthylisobutyryle

- On ajoute 19,8 g (147 mmoles) de malonate de monoéthyle, 350 ml de tétrahydrofurane séché et 2 mg de



bipyridyle dans un ballon à trois cols de 1 litre, pourvu d'une entrée d'azote, d'un thermomètre et d'un agitateur agencé en haut du ballon. La solution est refroidie jusqu'à -70°C et on ajoute goutte à goutte à -70°C jusqu'à
 5 -5°C une solution 1,6 M de n-butyllithium dans l'hexane (Foote Chemicals Co. ou Aldrich Chemical Co.) , jusqu'à ce qu'une couleur rose persiste. On laisse la température monter lentement jusqu'à -5°C, au cours de l'addition de butyllithium , période au cours de laquelle la couleur
 10 rose formée se dissipera . Après que la couleur rose reste pendant 5 minutes à la température de -5°C (on a ajouté approximativement 210 ml de butyllithium) , on refroidit le mélange jusqu'à -65°C et on ajoute goutte à goutte à 60°C jusqu'à -65°C 7,9 ml (7,98 g; 75 nmoles) de chlo-
 15 rure d'isobutyryle. La solution est agitée intimement à la température de -60°C jusqu'à - 65°C, pendant 5 minutes et versée dans 500 ml d'éther plus 300 ml d'acide chlorhydrique 1N refroidi dans de la glace. Après agitation , les couches sont séparées et on lave la couche
 20 organique avec 2 x 150 ml de bicarbonate de sodium aqueux saturé et 1 x 150 ml d'eau, et on la sèche sur du sulfate de sodium (anhydre). La solution étherée est filtrée, les solides sont lavés avec de l'éther, les filtrats combinés sont évaporés à sec et l'on obtient 11,7 g (98,4%) d'acé-
 25 tate d'éthylisobutyryle d'un poids moléculaire de 158,19.
 RMN (CDCl₃) : δ 4,38-4 (q, 2H, O-CH₂-CH₃) ; 3,5

(s, 2H, $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ \text{C} & \text{C} \\ | & | \\ \text{CH}_2 & \text{C} \end{matrix}$) ; 2,96-2,41 (m, 1H, CH(CH₃)₂) ; 1,46-1
 (m, 9H, CH₃). Chromatographie de partage (gaz-liquide), temps
 30 de rétention (CPGL) = 3,2 min (T = 90°, 3', 3% OV 17)
 CG/SM M⁺ m/e 159 (27%), 116 (100%).

Exemple 2 Acétate de éthyl-n-butyryle

• En suivant le procédé de préparation de l'acé-

tate d'éthylisobutyryle mais en substituant 7,98 g (75 mmoles) de chlorure de n-butyryle dans 150 ml de tétrahydrofurane séché aux 7,9 ml de chlorure d'isobutyryle, on isole 11,4 g (96,6%) d'acétate d'éthyl n-butyryle, poids moléculaire de 158,19.

- 5 RMN (CDCl_3): ξ 4,38-4,0 (q, 2H, OCH_2); 3,43 (s, 2H, COCH_2CO), 2,65-2,41 (m, 2H, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{CH}_2$); 1,91-0,78 (m, 10H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$)
CPGL=3,1 min (T = 90°, 3', 3% OV 17)

10 Exemple 3 Acétate d'éthylpropionyle

En suivant le procédé de préparation de l'acétate d'éthylisobutyryle mais en y substituant 31 g de malonate de monoéthyle (0,613 M), 1300 ml de tétrahydrofurane et 28,1 g de chlorure de propionyle (0,305 M) dans 300 ml de tétrahydrofurane (ajouté goutte à goutte), on obtient 42,0 g (95,2%) d'acétate d'éthylpropionyle sous la forme d'une huile, poids moléculaire de 144,17.

- 15 RMN (CDCl_3): ξ 4,36-4 (q, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$); 3,41 (s, 2H, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$); 2,75-2,38 (q, 2H, COCH_2); 1,5-0,86 (m, 5H, CH_3).
CPGL = 5,6 min (90°, 6', 3% OV 17)

CG/SM M^+ m/e (76,5%), 115 (100%)

25 Exemple 4 Acétate d'éthylphénylacétyl

En suivant le procédé de préparation de l'acétate d'éthylisobutyryle mais en y substituant 10,0 ml (11,69 g; 75 mmoles) de chlorure de phénylacétyl (Aldrich Chem.Co) aux 7,9 ml de chlorure d'isobutyryle, on obtient 15,4 g (98,8%) d'acétate d'éthylphénylacétyl; poids moléculaire de 206,23.

- 30 RMN (CDCl_3): ξ 7,38-7,13 (m, 5H, Ar); 4,31-3,95 (q, 2H, OCH_2); 3,78 (s, 2H, CH_2), 3,38 (s, 2H, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2$); 1,33-1,11 (t, 3H, CH_3).

Exemple 5 Acétate d'éthylbenzoyle

En suivant le procédé de préparation de l'acétate d'éthylisobutyryle mais en y substituant 6,06 g de malonate de monoéthyle (45 mmoles), 250 ml de tétrahydrofuranne et 2,64 ml de chlorure de benzoyle (3,15 g ; environ 2,55 mmoles) et en agitant le mélange de réaction à -65°C pendant 60 minutes, on obtient 4,18 g (97%) d'acétate d'éthylbenzoyle sous la forme d'une huile ; poids moléculaire de 192,21. On isole cette matière sous la forme d'un mélange de tautomères (H'-RMN).

RMN(CDCl₃) : δ 8,06-7,25 (m, 5H, Ar) ; 5,66 (s, O, 2H, $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C} = \text{C} \end{array}$) ; 4,43-3,96 (m, 3,9H, OCH_2CH_3 , COCH_2CO) ; 1,45-1,11 (m, 3H, CH₃).

CPGL = 3,1 min (85°, 60 cm, UCW-98-2)

CG/SM M⁺ m/e 192 (6,8%), 105 (100%).

15 Exemple 6 Acétate d'éthyltoluoyle

En suivant le procédé de préparation de l'acétate d'éthylbenzoyle mais en y substituant 15,5 g de malonate de monoéthyle (115 mmoles), 500 ml de tétrahydrofuranne et 11,1 g (71,8 mmoles) chlorure de toluoyle, on obtient 13,44 g (90,8%) d'acétate d'éthyltoluoyle sous la forme d'une huile. La H'-RMN montre le produit désiré sous la forme d'un mélange de tautomères, poids moléculaire de 206,23.

25 RMN(CDCl₃) : δ 8,05-7,61 (m, 2H, 2,6-ArH) ; 7,41-7,13 (m, 2H, 3,5-ArH) ; 5,63 (s, 0,15H, $\begin{array}{c} \text{C} = \text{C} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{H} \quad \text{OH} \end{array}$) ; 4,41-4,03 (m, 2H, CH_2CH_3) ; 3,95 (s, 1,6H, $\begin{array}{c} \text{CCH}_2\text{C} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$) ; 2,4 (s, 3H, ArCH₃) ; 1,43-1,11 (m, 3H, CH₂CH₃).

30 Exemple 7 Acétate d'éthylanisoyle

En suivant le procédé de préparation de l'acétate d'éthylbenzoyle mais en y substituant 15,5 g de malonate de monoéthyle (115 mmoles), 400 ml de tétrahydrofu-

ranne et 12,24 g (71,8 mmoles) de chlorure d'anisoyle .
 on obtient 14,45 g (90,3%) d'acétate d'éthylanisoyle
 sous la forme d'une huile ; poids moléculaire de 222,23.

RMN (CDCl₃) : δ 8,03-7,86 (m, 2H, 2,6-ArH) ; 7,08-6,86
 5 (m, 2H, 3,5-ArH) ; 4,38-3,85 (m, 7H, OCH₃, COCH₂CO, OCH₂CH₃)
 1,36-1,13 (t, 3H, CH₂CH₃).

Exemple 8 Acétate d'éthyl-p-chlorobenzoyle

En suivant le procédé de préparation de l'acé-
 tate d'éthylbenzoyle mais en y substituant 15,5 g de malonate
 10 de monoéthyle (115 mmoles), 400 ml de tétrahydrofurane
 et 12,5 g (71,5 mmoles) de chlorure de p-chlorobenzoyle,
 on obtient 15,56 g (95,6%) d'acétate d'éthyl-p-chloroben-
 zoyle sous la forme d'un solide. Une recristallisation
 d'un échantillon analytique dans le méthanol donne de

15 l'acétate d'éthyl-p-chlorobenzoyle solide sous la forme
 d'un mélange de tautomères ; poids moléculaire de 226,65.

RMN (CDCl₃) : δ 7,95-7,21 (m, 4H-ArH) ; 5,61 (s, 0,27 H,
 C=C) ; 4,41-4 (m, 2H, CH₂CH₃) ; 3,9 (s, 1,36H, COCH₂CO) ;
 H OH

20 1,43-1,1 (m, 3H, CH₂CH₃).

Analyse :

Calculé pour C₁₁H₁₁ClO₃ :
 C : 58,28 ; H : 4,89 ; Cl : 15,64.

Trouvé : C : 58,34 ; H : 5,13 ; Cl : 15,32.

25 Exemple 9 Acétate d'éthyl 3,4-dichlorobenzoyle

En suivant le procédé de préparation de l'a-
 cétate d'éthylbenzoyle mais en substituant 15,5 g
 (115 mmoles) de malonate de monoéthyle, 400 ml de té-
 trahydrofurane, et 12,0 g (57,5 mmoles) de chlorure
 30 de 3,4-dichlorobenzoyle, on obtient 14,56 g (97%) d'a-
 cétate d'éthyle 3,4-dichlorobenzoyle. Cette matière
 cristallise lentement par abandon à -12°C et est isolée
 sous la forme d'un mélange de tautomères ; poids molécu-
 laire de 261,1.

RMN (CDCl_3): δ 8.06-7.5 (m, 3H, ArH); 5.63 (s, 0.3 H :

$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{OH} \\ | \quad | \\ \text{C} = \text{C} \end{array}$); 4.4-4.03 (m, 2H, CH_2CH_3); 3.93 (s, 1.42H, COCH_2CO);
1.46-1.13 (m, 3H, CH_2CH_3).

5

Analyse:Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_3$:

C: 50,59; H: 3,86.

Trouvé : C: 50,21, H: 4,79.

Exemple 10 (Acétate d'éthyl- α -éthyl-benzoyle

10

On ajoute 300 ml de tétrahydrofuranne et 5 mg de bipyridyle à 13,2 g de malonate de monoéthyle. On ajoute du butyllithium à une température de -70°C jusqu'à -10°C jusqu'à ce qu'une couleur rose persiste. Le mélange de réaction est à nouveau refroidi jusqu'à -70°C et l'on

15

ajoute 6,4 ml de chlorure de benzoyle (0,06 M). Après agitation à une température de -60°C pendant 60 minutes, on ajoute 28,2 g (0,182 M) d'iodure d'éthyle et on poursuit l'agitation du mélange de réaction à la température ambiante pendant 18 heures. On chauffe ensuite le mélange

20

jusqu'à 50°C et on le maintient à cette température pendant 90 heures. Après cela, on verse le mélange entier dans 500 ml d'éther diéthylique plus 300 ml d'acide chlorhydrique 1N, on sépare les couches, et on lave la couche organique une fois dans de l'acide chlorhydrique 1N,

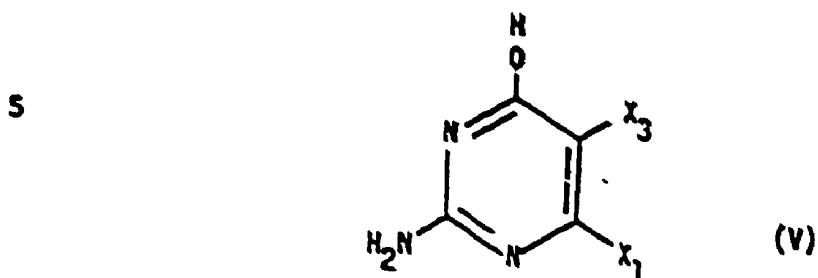
25

une fois dans du bicarbonate de sodium aqueux saturé et une fois avec de l'eau. Un séchage sur sulfate de sodium (anhydre), une filtration et une évaporation donnent 13,6 g d'acétate d'éthyl- α -éthyl-benzoyle sous la forme d'une huile.

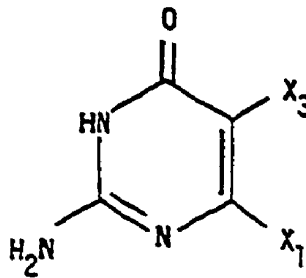
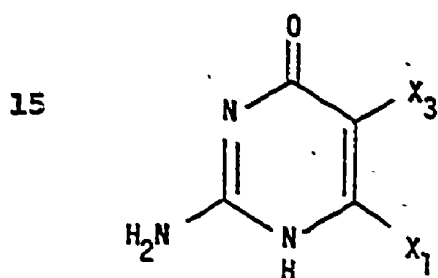
30

RMN: 8,11-7,91 (m, 2H, ϕ); 7,66-7,30 (m, 3H, ϕ); 4,35-3,96 (m, 3H, COCHCO , OCH_2CH_3); 2,30-1,80 (m, 2H, CH_2CH_3); 1,43-0,76 (m, 6H, CH_3).

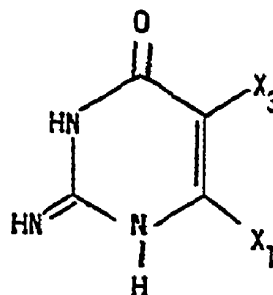
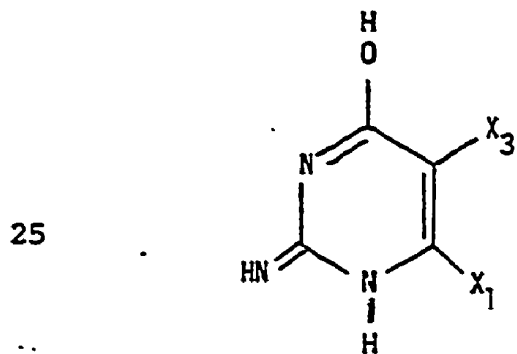
Les nouveaux composés de la présente invention sont représentés par la formule:



10 Les composés peuvent exister sous la forme de tautomères et peuvent être représentés de la façon suivante:



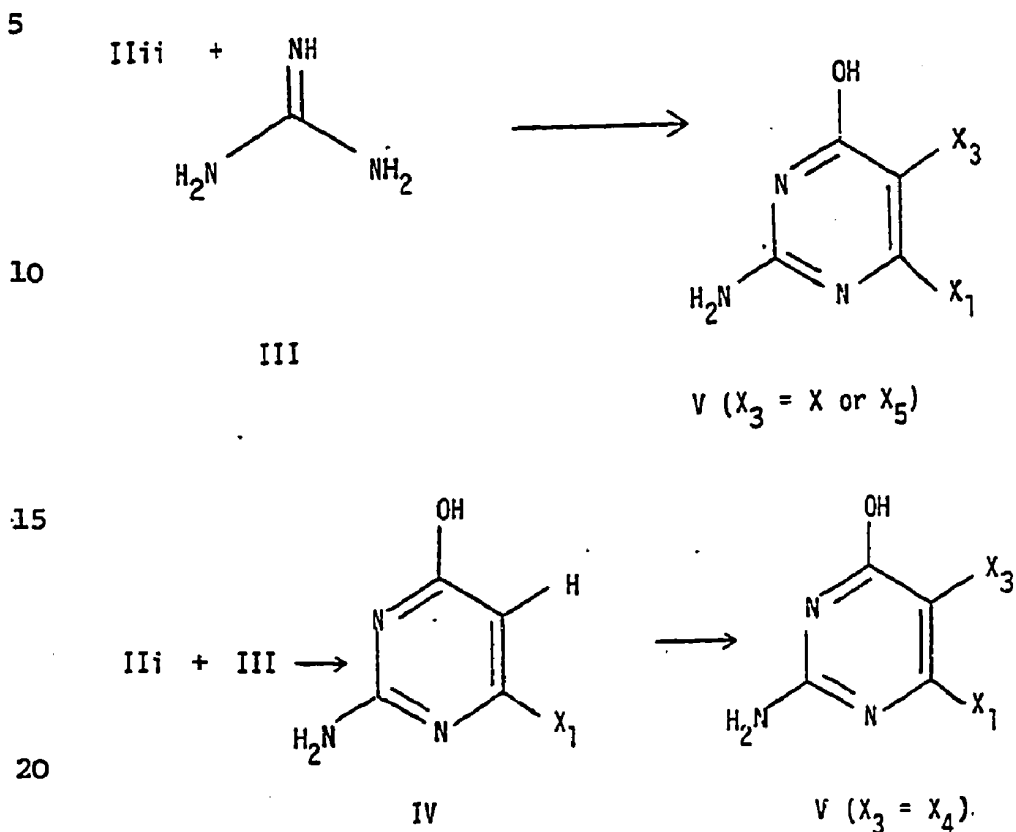
20



30

Les composés de pyrimidine peuvent également être appelés isocytosines; par exemple le 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol peut également être appelé 5-bromo-6-m-fluorophényl isocytosine.

Les nouvelles pyrimidines (V) peuvent être préparées de la manière suivante, à partir des β -céto esters décrits précédemment :



La condensation du β -céto ester appropriée IIIi avec la guanidine (III) peut être réalisée dans des sol-

25

vants polaires tels que l'éthanol, l'isopropanol, le 1-butanol, le diméthylformamide (DMF), etc, l'éthanol étant préférable, en présence d'une base, telle qu'un carbonate (par exemple le carbonate de sodium ou le carbonate de guanidium lui-même) ou d'un alcoolate (tel que

30

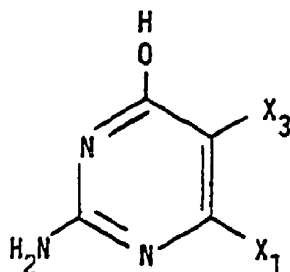
l'éthylate de sodium), etc, sous reflux de la manière habituelle. On isole le produit V (où X₃ représente X₁ ou X₅) par une neutralisation avec de l'acide ou du dioxyde de carbone du mélange de réaction après que la condensation est terminée, comme on peut le déter-

miner par une chromatographie sur couche mince , et une filtration ou une chromatographie de la manière habituelle.

La préparation du produit V (dans lequel X_3 représente X_4) est réalisée à partir d'un β -céto ester III approprié et de guanidine (III) , comme décrit ci-dessus , pour donner le produit IV de la même manière. Une halogénéation ultérieure du produit IV , par exemple par traitement avec du N-chlorosuccinimide dans de l'acide acétique pour donner le produit V dans lequel $X_3=X_4=Cl$, ou par exemple par traitement avec du brome dans de l'acide acétique pour donner le produit V dans lequel $X_3, X_4=Br$, ou par exemple par traitement avec un équivalent d'hydroxyde de sodium 1N suivi d'un traitement à l'iode dans du chloroforme pour donner le produit V dans lequel $X_3=X_4=I$, peut être réalisée pour obtenir les nouvelles pyrimidines V dans lesquelles $X_3=X_4$. D'autres méthodes d'halogénéation sont illustrées dans les procédés suivants. Les pyrimidines finales peuvent être isolées par une concentration sous vide et un traitement aqueux du résidu suivis d'une filtration du solide résultant.

Exemple 11

Procédé général et préparation de pyrimidines de la formule:



Les composés préparés et les procédés utilisés sont indiqués dans le Tableau I.

Procédé 1 Condensation du produit IV en produit V

($X_3 = X$ ou X_5)

5 On ajoute , sous azote , 120 ml d'éthanol absolu et 20 ml de toluène à 20 mmoles de carbonate de guanidine pulvérulent . On chauffe au reflux le mélange de réaction et on sépare par distillation 50 ml de solvant. On refroidit le mélange jusqu'à 45°C et on ajoute 40 mmoles
10 de β -céto ester (II ou IIIi) . On chauffe ce mélange jusqu'au reflux , avec agitation, jusqu'à ce que la réaction apparaisse comme étant complète par une chromatographie sur couche mince. On ajoute de l'eau (50 ml) et on poursuit le chauffage au reflux pendant une période additionnelle de 30 minutes , période après laquelle on refroidit
15 le mélange de réaction jusqu'à 20°C et on le neutralise par addition de dioxyde de carbone sec ou d'acide chlorhydrique aqueux 1N. On laisse le mélange se refroidir jusqu'à 5°C pendant 18 heures , on le filtre et on lave le
20 précipité résultant avec de l'eau et ensuite avec de l'éther diéthylique . Les solides sont séchés à 60°C sous vide pour donner la pyrimidine désirée sous la forme d'un solide blanc. Si les solides bruts ne sont pas analytiquement purs, ils peuvent être recristallisés dans des solvants appropriés , tels que le diméthylformamide aqueux, 25 l'éthanol aqueux , etc.

Procédé 2 Condensation

On réalise la réaction exactement comme décrit dans le Procédé I, excepté qu'après la neutralisation
30 (addition de dioxyde de carbone ou d'acide chlorhydrique 1N), on évapore le mélange aqueux à sec sous vide et l'on ajoute 100 ml d'eau et 100 ml d'éther éthylique. On secoue le mélange et on le laisse au repos à 5°C pendant

18 heures. On filtre le mélange et on lave les solides à fond avec de l'eau et ensuite avec de l'éther éthylique. Un séchage et une cristallisation comme décrit dans le Procédé 1, donnent de la pyrimidine analytiquement pure.

5

Procédé 3 Bromation (où $X_3 = \text{Br}$)

On ajoute 80 ml d'acide acétique glacial à 15 mmoles de la pyrimidine appropriée. On chauffe le mélange de réaction jusqu'à 50°C pour modifier la solution (si les matières solides sont en solution à 22°C, alors il n'est pas nécessaire de chauffer) et on ajoute 0,81 ml de Br_2 . On laisse la solution sous agitation à la température ambiante pendant 3 heures. On évapore la réaction à sec, sous vide, et l'on ajoute aux solides résultants 150 ml d'eau chaude. On chauffe la pâte à la température de reflux et on la laisse refroidir jusqu'à 22°C. On filtre les solides et on les lave à fond avec de l'eau. Les solides sont pulvérisés et réchauffés avec 150 ml d'eau comme décrit précédemment. On répète ce processus. On sèche la pyrimidine dans un four à vide à 60°C et l'on obtient une matière analytiquement pure. Si on le désire, on peut la recristalliser dans un mélange d'eau et de diméthylformamide en ajoutant lentement du diméthylformamide à une pâte du composé dans 150 ml d'eau bouillante, sous agitation, jusqu'à ce qu'une solution apparaisse. Un refroidissement et une filtration donnent la matière analytiquement pure.

10

15

20

25

Procédé 4 Bromation (où $X_3 = \text{Br}$)

On ajoute 50 ml d'eau et 0,66 g de NaOH (16,5 mmoles) à 15 mmoles de la pyrimidine appropriée. On laisse la solution sous agitation à la température ambiante pendant 30 minutes et l'on ajoute 0,9 ml de Br_2 (22,62 g; 16,5 mmoles) dans 50 ml de chloroforme. On agite le mélange de réaction intimement pendant 2 heures et on

30

le filtre . On lave les solides à fond avec de l'eau .
à nouveau avec de l'eau et on les sèche à une tempéra-
ture de 60°C dans un four à vide pendant 18 heures. Une
recristallisation dans un mélange d'eau et de diméthyl-
formamide comme dans le Procédé 3 , donnent la matière
5 analytiquement pure.

Procédé 5 Iodation (où $X_3=I$)

On ajoute 50 ml d'eau et 0,80 g (20 mmoles)
d'hydroxyde de sodium à 15 mmoles de la pyrimidine appro-
10 priée . On agite le mélange et on le chauffe jusqu'à 50°C
jusqu'à ce que l'on obtienne une solution . On ajoute une
pâte de 3,79 g de I_2 pulvérulent (15 mmoles) dans 100 ml
de chloroforme. On lave l'excès de I_2 dans le récipient
de réaction avec une quantité supplémentaire de 30 ml de
15 chloroforme. On laisse le mélange sous une agitation in-
time à la température ambiante pendant 4 heures.

On filtre les solides , on les lave à fond avec
de l'eau (jusqu'à ce que l'eau devienne neutre ou papier
pH) puis soit avec de l'acétone soit avec de l'acétate
20 d'éthyle jusqu'à ce que le produit de lavage organique
devienne incolore. Il est souvent souhaitable de pulvéri-
ser les solides avant le lavage . Les solides sont sé-
chés à 60°C dans un four à vide. Si la matière n'est pas
analytiquement pure, elle peut être recristallisée dans
25 un mélange d'eau et de diméthylformamide en ajoutant len-
tement du diméthylformamide à une pâte de la pyrimidine
dans 150 ml d'eau bouillante , sous une agitation violen-
te , jusqu'à ce que l'on obtienne une solution. Un ré-
froidissement , une filtration et un séchage à 60°C don-
30 nent une matière analytiquement pure.

Procédé 6 Iodation ($X_3 = I$)

On ajoute 25,0 ml d'acide acétique glacial et
434 mg (2 mmoles) de N-iodosuccinimide à 1,95 mmole de
la pyrimidine appropriée. On laisse le mélange de réac-

tion sous agitation à la température ambiante pendant 5 jours. On évapore à sec le mélange sous vide à 50°C. Les solides sont purifiés par chauffage avec 50 ml d'éthanol absolu à la température de reflux et refroidissement jusqu'à la température ambiante. Une filtration et un lavage avec de l'éthanol absolu donnent la 5-iodo-pyrimidine pure.

Procédé 7 Chloration ($X_3 = Cl$)

On ajoute 500 ml d'acide acétique glacial et 14,6 g de N-chlorosuccinimide (0,11 M) à 0,1 M d'une 6-arylpurimidine. On chauffe le mélange de réaction au bain-marie pendant 1 1/2 heure. On refroidit le mélange de réaction jusqu'à 22°C, on l'évapore jusqu'à l'obtention d'un volume de 200 ml et on filtre. Les solides ainsi obtenus sont lavés avec de l'acide acétique glacial et ensuite avec de l'éther éthylique et séchés à 60°C dans un four à vide. Si les solides ne sont pas analytiquement purs, on peut les recristalliser dans un mélange d'eau et de diméthylformamide en ajoutant du diméthylformamide à une pâte bouillante de la purimidine dans 500 ml d'eau jusqu'à ce que l'on obtienne une solution. Un refroidissement et une filtration donnent une 5-chloro-6-arylpurimidine analytiquement pure.

Procédé 8 Fluoration ($X_3 = F$)

L'introduction du fluor en position 5 du noyau de purimidine est effectuée par une fluoration du produit IV avec de l'hypofluorite de trifluorométhyle et une base suivant le procédé de M.J. Robbins et S.R. Naik, J. Am. Chem. Soc. 93, 5277 (1971). Ou bien, si on le désire, on peut fluorer directement le produit IV avec un complexe de fluor-purimidine pour obtenir le produit V dans lequel $X_3 = F$ suivant le procédé décrit par H. Meinert et D. Cech, Z. Chem. 12, 292 (1972).

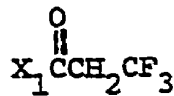
Procédé 9 Préparation du V ($X_3 = CF_3$)

La préparation du produit V dans lequel $X_3 = CF_3$ peut être réalisée en partant du produit V dans lequel $X_3 = I$ par les processus d'échange décrits par D. Cech, R. Wohlfeil et G. Eftold, Nucleic Acids Research 2, 2183 (1975) et par Y. Kobayashi, I. Kumadaki et F. Yamamoto J.C.S. Chem. Comm. 536 (1977), en utilisant de l'iodure de trifluoro méthyle et un mélange de cuivre et de bronze. De la même manière, on peut préparer des 5-perfluoroalkylpyrimidines (V, X_3 , perfluoroalkyle) en utilisant des iodures de perfluoroalkyle.

Ou bien, si on le désire, le groupe trifluorométhyle ou perfluoroalkyle peut être introduit plus tôt au stade du β -céto ester et le β -céto ester trifluorométhyllique ou perfluoroalkylique résultant peut être condensé avec de la guanidine comme dans les Procédés 1 ou 2 de manière à obtenir le produit V ($X_3 = CF_3$ ou perfluoroalkyle). La préparation d'un β -céto ester trifluorométhyllique ou perfluorométhyllique peut être réalisée par des méthodes bien connues en pratique. Par exemple, une condensation du produit :



et de $CH_2=CF_2$ en présence de SbF_5 donne :



et une carboalcoxylation sous des conditions ordinaires donne :



Procédé 10 Préparation du produit V ($X_3 = CH_2-X_4$)

La préparation du produit V dans lequel $X_3 = CH_2X_4$

peut être réalisée sous des conditions ordinaires bien
connues en pratique, à partir des intermédiaires hy-
droxyméthylés correspondants (V, où $X_3 = \text{CH}_2\text{OH}$). Ces inter-
médiaires peuvent être préparés sous des conditions ordi-
5 naires à partir du produit IV et de formaldéhyde, ou bien,
à partir d'un β -céto ester protégé de façon appropriée,
par exemple $\text{ArCOCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{G})\text{CO}_2\text{E}_t$, produit qui est pré-
paré lui-même à partir du produit I par le processus chi-
mique décrit précédemment où X représente $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{G}$. Une
10 séparation hydrogénéolytique ou protolytique du groupe
benzyle donnera le produit V dans lequel $X_3 = \text{CH}_2\text{OH}$,
après condensation du β -céto ester avec de la guanidine,
comme décrit dans le Procédé 1. La 5-hydroxyméthylpyri-
midine résultante est transformée en la 5-halométhylpyri-
15 rimidine correspondante par des procédés ordinaires bien
connus en pratique, soit par des réactions de déplacement
sur le dérivé 5-tosyloxyméthylé correspondant (formé
avec du chlorure de toluènesulfonyle dans de la pyridine)
avec des sels halogénés alcalins ou alcalino-terreux, soit
20 directement par le processus à la phosphine et au tétra-
halogénure de carbone bien connu en pratique.

25

30

	<u>X₃</u>		<u>X₁</u>		<u>Calculé</u>						
	CI	φ			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>CI</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
					54,19	3,63	18,95		15,99		

Procédé

No. a
7

Trouvé-P.F., autreb

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>CI</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
	54,64	3,75	19,15		15,38		

Calculé

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>CI</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
Br	45,13	3,03	15,79			30,03	

Trouvé-P.F., autreb

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>f</u>	<u>CI</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
	45,20	3,00	15,66			29,92	

Calculé

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>CI</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
I	38,36	2,57	13,42				40,53

0000

<u>X₃</u>	<u>X₁</u>	Procédé	<u>Trouvé-P.F., autre^b</u>								
			<u>No. a</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>	
				38,46	2,57	13,28					39,74

<u>Calculé</u>											
CH ₃	φ	1		65,65	5,51	20,88					

<u>Trouvé-P.F., autre^b</u>											
				65,52	5,38	20,86					

<u>Calculé</u>											
CH ₃ CH ₂	φ	1		66,95	6,08	19,52					

<u>Trouvé-P.F., autre^b</u>											
				66,63	5,94	19,63					

0000

Br	X ₃	X ₁	Procédé			Calculé					
			No. a	C	H	N	F	Cl	Br	I	
		4-CH ₃ φ · HBr	3	36,59	2,79	11,63				44,27	

Trouvé-P.F., autre^b

				C	H	N	F	Cl	Br	I
				37,48	3,18	12,01			43,36	

Calculé

I		4-CH ₃ φ	5	40,38	3,08	12,84					38,80
---	--	---------------------	---	-------	------	-------	--	--	--	--	-------

Trouvé-P.F., autre^b

				C	H	N	F	Cl	Br	I
				40,32	3,19	12,93				38,74

Calculé

Br		4-Cl φ	3	39,96	2,34	13,98					
								11,79	26,59		

994

	<u>X₂</u>	<u>X₁</u>	<u>No. a</u>	<u>Procédé</u>	<u>Trouvé-P.F., autre^b</u>						
					<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
					39,92	2,38	14,12		10,65	27,87	

Calculé

Cl		3-F φ	7		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
					50,12	2,95	17,53	7,93	14,80		

Trouvé-P.F., autre^b

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
	50,16	2,90	17,43	7,84	14,40		

Calculé

Br		3-F φ	3		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
					42,27	2,48	14,79	6,68		28,13	

Trouvé-P.F., autre^b

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
	42,24	2,47	14,73	6,74		28,15	

000000

<u>X₁</u>	<u>X₁</u>	<u>Procédé</u>		<u>Calculé</u>				
<u>No. 2</u>	<u>No. 2</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
5	5	36,27	2,13	12,64	5,74			38,73
3-F φ	3-F φ							

Trouvé-P.P., autre b

<u>C</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
36,30	2,18	12,65	5,59			38,10

Calculé

<u>C</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
34,81	2,04	12,18			46,32	
3	3-Br φ					

Trouvé-P.P., autre b

<u>C</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
34,78	1,78	12,15			45,72	

Calculé

<u>C</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
30,64	1,80	10,72			20,38	32,07
5	3-Br φ					

994

<u>X₃</u>	<u>X₁</u>	<u>Procédé</u> <u>No. d</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Trouvé-P.F., autre b</u> <u>F</u> <u>Cl</u> <u>Br</u>	<u>I</u>	
			44,22	3,62	14,11		26,59	
			<u>Calculé</u>					
			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u> <u>Cl</u> <u>Br</u>	<u>I</u>	
I	3-CH ₃ O φ	5	38,51	2,94	12,25		36,98	
			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u> <u>Cl</u> <u>Br</u>	<u>I</u>	
			38,78	3,03	12,16		36,85	
			<u>Calculé</u>					
			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u> <u>Cl</u> <u>Br</u>	<u>I</u>	
Br	3-NO ₂ φ	3	38,61	2,27	18,01		25,68	
			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u> <u>Cl</u> <u>Br</u>	<u>I</u>	
			38,71	2,23	18,23		25,75	

0000

I	X ₃	X ₄	Procédé No. a	Calculé				
				C	H	N	F	I
		3-NO ₂ φ	5	33,54	1,97	15,65		35,44

Trouvé-P.F., autre ^b				
	C	H	N	I
	31,97	1,91	14,96	32,57

Br	I	X ₃	X ₄	Procédé No. a	Calculé				
					C	H	N	F	I
			3-CF ₃ φ	3	39,54	2,11	12,57	17,06	23,92

Trouvé-P.F., autre ^b				
	C	H	N	I
	39,79	2,02	12,80	24,11

I	X ₃	X ₄	Procédé No. a	Calculé				
				C	H	N	F	I
		3-CF ₃ φ	5	34,66	1,85	11,02	14,95	33,30

3304

X ₃	X ₁	Procédé No. a	Trouvé-P.F., autre ^b								
			C	H	N	F	Cl	Br	I		
			34,65	1,47	11,22	14,87					33,39

Calculé							
C	H	N	F	Cl	Br	I	
70,87	4,67	17,71					

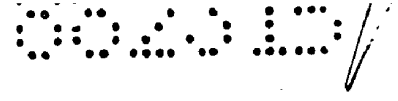
Trouvé -P.F., autre ^b							
C	H	N	F	Cl	Br	I	
70,76	4,76	17,49					

Calculé							
C	H	N	F	Cl	Br	I	
53,18	3,19	13,29					

Trouvé- P.F., autre ^b							
C	H	N	F	Cl	Br	I	
53,05	3,24	12,71					

Br α-naphtyle 3 25,27

25,23



<u>X₂</u>	<u>X₁</u>	Procédé <u>No. a</u>	<u>Trouvé-P.F., autre^b</u>							
			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>	
			45,53	2,87	19,56		17,33			

		<u>Calculé</u>						
		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
Br	2-furyle	4	37,52	2,35	16,41		31,20	

		<u>Trouvé- P.F., autre^b</u>						
		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
			36,66	2,41	16,10		32,39	

		<u>Calculé</u>						
		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
I	2-furyle	5	31,70	2,00	13,87			

		<u>Trouvé- P.F., autre^b</u>						
		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
			33,10	1,94	14,40			

3315

<u>X₃</u>	<u>X₁</u>	Procédé		Calculé		
I	α-naphtyle	No. a	C	H	N	F
		5	46,30.	2,77	11,57	34,95
			C	H	N	F
			46,54	2,90	11,41	34,86

Trouvé- P.F., autre^b

CH ₃	α-naphtyle	1	C	H	N	F	Cl	Br	I
			71,69	5,21	16,72				
			C	H	N	F	Cl	Br	I
			70,91	5,34	16,75				

Trouvé- P.F., autre^b

Cl	2-furyle	7	C	H	N	F	Cl	Br	I
			45,40	2,85	19,86		16,75		
			C	H	N	F	Cl	Br	I
			70,91	5,34	16,75				

: Calculé

8535

I	X ₃	X ₂	Procédé No. a	Calculé						
				C	H	N	F	Cl	Br	I
	4-Cl φ		5	34,56	2,03	12,09		10,20		36,52

Trouvé- P.F., autre b

				C	H	N	F	Cl	Br	I
				35,00	2,29	12,46		10,64		35,02

Calculé

Br	3,4-Cl ₂ φ · HBr		3	C	H	N	F	Cl	Br	I
				28,87	1,45	10,10		17,05	38,43	

Trouvé- P.F., autre b

				C	H	N	F	Cl	Br	I
				29,68	1,77	10,86		16,64	38,28	

Calculé

I	3,4-Cl ₂ φ		5	C	H	N	F	Cl	Br	I
				31,44	1,58	11,00		18,56		33,22

000000

222

X ₃	X ₁	Procédé No. a	Trouvé- P.P., autre ^b						
			C	H	N	F	Cl	Br	
			31,27	1,65	10,99		17,07		35,43

Calculé						
C	H	N	F	Cl	Br	I
35,85	1,80	12,54		21,17	23,65	

Br	3,5-Cl ₂ φ	3	Trouvé- P.P., autre ^b						
			C	H	N	F	Cl	Br	
			36,07	1,82	12,69		20,18		25,85

Calculé						
C	H	N	F	Cl	Br	I
31,44	1,58	11,00		18,56		

I	3,5-Cl ₂ φ	5	Trouvé- P.P., autre ^b						
			C	H	N	F	Cl	Br	
			31,12	1,50	10,75		19,20		28,11

<u>X_a</u>	<u>X_b</u>	Procédé	<u>Calculé</u>						
	No. a		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
Cl	7	2,5-Cl ₂ φ	41,33	2,08	14,46		36,61		

Trouvé- P.P., autre^b - 267-280d

			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
			41,54	2,18	14,63		36,50		

Calculé

			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>

Br 2,5-Cl₂ φ 3

Trouvé- P.P., autre^b - 255-275d

			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>

Calculé

			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
I	5	2,5-Cl ₂ φ	31,41	1,58	11,00				

I	X ₃	X ₁	Procédé		Calculé					
			No. a	C	H	N	F	Cl	Br	I
		3-Cl φ	5	34,56	2,03	12,09	10,20			36,52

Trouvé-P.F., autre^b

				C	H	N	Cl	F	Br	I
				34,80	2,12	12,12	9,93			36,46

Calculé

36

				C	H	N	Cl	F	Br	I
Br		2-pyridyl-HBr	3	31,06	2,32	16,10			45,93	

Trouvé- P.F., autre^b

				C	H	N	Cl	F	Br	I
				30,47	3,00	16,09			45,51	

Calculé

				C	H	N	Cl	F	Br	I
I		2-pyridyle	5	34,41	2,25	17,84				40,40

335

	<u>X₃</u>	<u>X₁</u>	<u>Procédé</u> <u>No. a</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Trouvé- P.F. , autre^b</u>
				34,49	2,39	18,06	<u>F</u> <u>Cl</u> <u>Br</u> <u>I</u>
							40,25

				<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Calculé</u>
				40,47	2,64	20,99	<u>F</u> <u>Cl</u> <u>Br</u> <u>I</u>

				<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Trouvé- P.F. , autre^b</u>
				39,89	2,66	21,85	<u>F</u> <u>Cl</u> <u>Br</u> <u>I</u>

				<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Calculé</u>
				34,41	2,24	17,84	<u>F</u> <u>Cl</u> <u>Br</u> <u>I</u>
							40,40

				<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Trouvé- P.F. , autre^b</u>
				34,83	2,22	18,23	<u>F</u> <u>Cl</u> <u>Br</u> <u>I</u>
							40,47

3315

0305

<u>X₃</u>	<u>X₁</u>	<u>Procédé No. à</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Calculé</u>	<u>I</u>
Cl	2-Cl φ	7	46,90	2,75	16,41	F Cl 27,69	Br I
						<u>Trouvé- P.F., autre^b</u>	
			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Br</u>
			46,75	2,74	16,23	27,64	I
						<u>Calculé</u>	
Br	2-Cl φ	3	40,00	2,35	13,98	F Cl 11,80	Br I
						<u>Trouvé- P.F., autre^b</u>	
			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Br</u>
			49,90	2,29	14,10	11,05	28,07
						<u>Calculé</u>	
I	2-Cl φ	5	34,56	2,03	12,09	F Cl 10,20	Br I
							35,52

∞

<u>X₃</u>	<u>X₄</u>	Procédé No. <u>a</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
			34,36	2,09	12,16	10,75			34,75

Calculé.

<u>Cl</u>	2-CH ₃ φ	7	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
			56,05	4,27	17,83			15,04	

Trouvé - P.F., autre^b

			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
			55,95	4,03	17,64			15,01	

39

Calculé.

<u>Br</u>	2-CH ₃ φ	3	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
			47,16	3,59	15,00			28,64	

Trouvé - P.F., autre^b

			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>	<u>Br</u>	<u>I</u>
			47,04	3,77	14,81			29,09	

333

✓

I	X ₂	X ₁	Procédé No. a	Calculé			
				C	H	N	F
		2-CH ₃ φ	5	40,38	3,08	12,84	38,79

Trouvé- P.P., autre^b

I	C	H	N	F	Cl	Br

Calculé

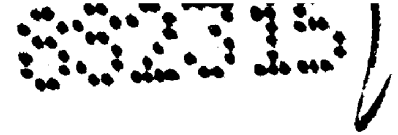
I	C	H	N	F	Cl	Br

Trouvé- P.P., autre^b

I	C	H	N	F	Cl	Br

Calculé

I	C	H	N	F	Cl	Br



TRouvé-P.F., autre^b

Procédé
No. a

X₁

X₂

41,81 2,53 14,47 6,43

Calculé:

50,12 2,94 17,53 14,79

Cl

4-F φ

7

TRouvé- P.F., autre^b

c

50,27 3,15 17,49 14,77

Calculé

61,79 5,18 18,01 8,14

C₂H₅

4-F φ

2

TRouvé-P.F., autre^b

60,37 5,16 18,03 8,07

X ₃	X ₁	Procédé No. a	Calculé				
			C	H	N	F	Cl
C ₂ H ₅	2-F φ	2	61,79	5,18	18,01	8,14	
			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>
			61,59	5,12	17,85	7,94	
			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>
			41,33	2,07	14,46		36,31
Cl	3,4-Cl ₂ φ	7	41,79	2,21	14,5		32,59
			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>
			45,04	2,64	21,01		
Cl	3-NO ₂ φ	7					
			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>F</u>	<u>Cl</u>

Trouvé-P.F. , autre^b

Trouvé-P.F. , autre^b

Calculé

X ₃	X ₁	Procédé No. <u>a</u>	Trouvé-P.F., autre ^b			
			C	H	N	I
			45,11	2,50	20,67	

Calculé			
C	H	N	I
61,88	3,71	15,46	
			13,04

Trouvé-P.F., autre ^b			
C	H	N	I
61,08	3,76	15,18	
			12,73

Calculé			
C	H	N	I
73,62	5,45	15,15	

Trouvé-P.F., autre ^b			
C	H	N	I
73,34	5,45	15,17	

Cl α-naphtyle

CH₂ φ

0000

<u>X₃</u>	<u>X₁</u>	Procédé No. a	Calculé			
			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>I</u>
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	φ	1	68,09	6,59	18,33	

Trouvé- P.F., autre ^b			
<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>I</u>
67,84	6,49	18,33	

<u>CH₂=CHCH₂-</u>	φ <th rowspan="2">1 <th colspan="4">Calculé</th> </th>	1 <th colspan="4">Calculé</th>	Calculé			
			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>I</u>
			68,70	5,76	18,49	

46

Trouvé- P.F., autre ^b			
<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>I</u>
68,34	5,78	18,39	

Br	2-pyrazine	3	Calculé			
			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>I</u>
			35,84	2,26	26,13	
						29,81

8318

Procédé
No. 2

Calculé

I	X ₃	X ₁	Procédé					Calculé						
			No. 2	C	H	N	F	Cl	Br	I				
		2-CH ₃ O φ	5	38,50	2,94	12,25								
														36,98

Trouvé- P.P. autre^b-260-281

I	C	H	N	F	Cl	Br	I

Calculé

Cl	3,5-(CH ₃ O) ₂ φ	7	Calculé					I	
			C	H	N	F	Cl		
			51,16	4,29	14,91			12,58	

Trouvé- P.P., autre^b

I	C	H	N	F	Cl	Br	I

Calculé

Br	3,5-(CH ₃ O) ₂ φ	3	Calculé					I	
			C	H	N	F	Cl		
			44,18	3,90	12,88			24,50	

333

200

Trouvé-P.F., autre^b - 0,78% H₂O

No. 1	Précédé								
	X ₃	X ₁	C	H	N	F	Cl	Br	I
			43,81	3,74	13,08			24,57	

Calculé

			C	H	N	F	Cl	Br	I
I	3,5-(CH ₃ O) ₂ φ	5	38,62	3,24	11,26				34,01

Trouvé- P.P., autre^b - 0,48% H₂O

			C	H	N	F	Cl	Br	I
			37,26	3,15	11,15				34,74

Calculé

			C	H	N	F	Cl	Br	I
I	3-C ₂ H ₅ O φ	5	40,35	3,38	11,76				35,53

Trouvé- P.P., autre^b

			C	H	N	F	Cl	Br	I
			40,31	3,23	12,04				32,22

Trouvé-P.F., autres

X_3	X_1	Procédé Noa	C	H	N	F	Cl	Br	I
			40,58	3,96	10,73				32,69

a) Dans tous les exemples où X_3 représente un halogène, le numéro du procédé se réfère uniquement au procédé d'halogénéation approprié et présume que le procédé 1 ou 2 a déjà été réalisé.

b) La majorité des produits montrent des points de fusion (P.F.) qui ne sont pas nécessairement une caractéristique distinctive du composé soit à cause d'une décomposition soit parce qu'ils sont supérieurs à 200°C, et ils ne sont par conséquent pas mentionnés.

Exemple 12 2-Amino-6-(2-furyl)-4-pyrimidinol

On ajoute 5,76 g de carbonate de guanidine pulvérulent (31,9 mmoles), 200 ml de C₂H₅OH absolu et 20 ml de toluène dans un récipient de 500 ml à trois cols, 5 pourvu d'un agitateur à ailettes, d'un piège de Dean-Stark et d'un réfrigérant à reflux. La solution est séparée azéotropiquement. On laisse refroidir le mélange de réaction jusqu'à 50°C, on enlève le piège de Dean-Stark, et on ajoute 10,4 g (64 mmoles) d'acétate d'éthyl-2-furyl-10 (57,07 mmoles). On chauffe le mélange de réaction à la température de reflux pendant 18 heures, on ajoute 50 ml d'eau et on poursuit le chauffage pendant 30 minutes. On laisse la réaction se refroidir jusqu'à 25°C. Les fragments de dioxyde de carbone sont ajoutés jusqu'à ce que 15 le mélange devienne neutre et on place le récipient dans le réfrigérateur à une température de 5°C sous un vide, ce qui permet d'obtenir 5,6 g (49%) de 2-amino-6-(2-furyl)-4-pyrimidinol pur.

Exemple 13 2-Amino-6-(m-chlorophényl)-4-pyrimidinol

20 On ajoute 5,76 g (32 mmoles) de carbonate de guanidine pulvérulent, 200 ml d'éthanol absolu et 20 ml de toluène dans un ballon de 500 ml à trois cols, pourvu d'un agitateur agencé à sa partie supérieure, d'un réfrigérant et d'un piège de Dean-Stark, sous azote. En 25 chauffant jusqu'à la température de reflux, on sépare 100 ml de solvant par l'intermédiaire du piège, après quoi la solution est refroidie jusqu'à une température approximative de 50°C et on enlève le piège. On introduit de l'acétate d'éthyl-m-chlorobenzoyl (14,8 g ; 30 65 mmoles) dans le récipient et on agite la réaction à la température de reflux pendant 17 heures. On ajoute approximativement 30 ml d'eau et on poursuit le chauffage pendant 30 minutes. On refroidit ensuite le mélange

00015 /

dans un réfrigérateur pendant 18 heures. On filtre le précipité et on le lave avec de l'éthanol, ensuite avec de l'éther et on le sèche à une température de 60°C sous vide , ce qui permet d'obtenir 10,6 g (74%) de 2-amino-6-(m-chlorophényl)-4-pyrimidinol .

5

Exemple 14 2-Amino-6-(o-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol

En suivant le procédé de l'exemple 12, mais en y substituant 5,67 g (31,5 mmoles) de carbonate de guanidine , 200 ml d'éthanol absolu , 20 ml de toluène, 14,15 g d'acétate d'éthyl-o-méthoxybenzoyle , et un chauffage au reflux de 150 heures , on obtient 7,91 g (57,8%) de 2-amino-6-(o-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol sous la forme d'un solide blanc (point de fusion de 283,5°-284,5°C) .

10

Exemple 15 2-Amino-5-bromo-6-(m-chlorophényl)-4-pyrimidinol

15

On ajoute 80 ml d'acide acétique glacial à 3,13 g (15 mmoles) de 2-amino-6-(m-chlorophényl)-4-pyrimidinol. On chauffe la solution jusqu'à 80°C et on ajoute 0,81 ml de Br₂. On laisse le mélange sous agitation à une température de 80°C pendant 15 minutes et on le refroidit jusqu'à 25°C. On évapore le mélange à sec sous vide à une température de 40°C et on chauffe les solides résultants à la température de reflux avec 150 ml d'eau. On refroidit le mélange de réaction et on le filtre , et on lave à fond les solides avec de l'eau froide. Les solides sont séchés à une température de 60°C dans un four à vide et pulvérisés lorsqu'ils sont secs. On répète le traitement à l'eau bouillante . On récupère 3,90 g (86,9%) du composé cité en rubrique. Une recristallisation des solides dans un mélange d'eau et de diméthylformamide en ajoutant lentement du diméthylformamide à une pâte de 3,9 g du composé dans 150 ml d'eau bouillante , sous agitation , jusqu'à ce que l'on obtienne une solution , un

20

25

30

refroidissement et une filtration donnent la matière analytiquement pure (récupération de 80%).

Exemple 16 2-Amino-6-(m-chlorophényl)-5-iodo-4-pyrimidinol

5 On ajoute 50 ml d'eau plus 0,80 g d'hydroxyde de sodium (20 mmoles) à 3,13 g (15 mmoles) de 2-amino-6-(m-chlorophényl)-4-pyrimidinol. On chauffe le mélange pour dissoudre le pyrimidinol et on le filtre, si cela s'avère nécessaire. On le refroidit jusqu'à 25°C et on

10 ajoute 3,79 g de I₂ (pulvérulent) dans 100 ml de chloroforme. On lave l'excès de I₂ avec 30 ml de chloroforme. On agite à fond le mélange de réaction au moyen d'un agitateur à ailettes à une température de 25°C pendant 4 heures.

15 On filtre la réaction et on lave les solides à fond avec de l'eau jusqu'à ce que le produit de lavage aqueux soit neutre au papier tournesol. Les solides sont ensuite lavés avec de l'acétone jusqu'à ce que le produit de lavage à l'acétone soit incolore. Il est souhaitable

20 de pulvériser les solides avant le lavage à l'acétone. Un séchage des solides à 60°C donne 3,50 g (67%) de 2-amino-6-(m-chlorophényl)-4-pyrimidinol.

Exemple 17 2-Amino-5-iodo-6-(2-furyl)-4-pyrimidinol

25 On ajoute 50 ml d'eau et 0,72 g d'hydroxyde de sodium à 2,65 g (15 mmoles) de 2-amino-6-(2-furyl)-4-pyrimidinol. On chauffe le mélange de réaction jusqu'à 75°C de manière à obtenir une solution et on refroidit ensuite jusqu'à 25°C. On ajoute une pâte de 4,0 g (15,8 mmoles) d'iode pulvérulent dans 100 ml de chloroforme,

30 sous une agitation intensive, et on poursuit l'agitation du mélange de réaction pendant 2 heures à la température ambiante. On filtre le mélange de réaction. On

lave les solides à fond avec de l'eau (jusqu'à ce que le produit de lavage devienne neutre au papier tournesol), puis avec de l'acétone (jusqu'à ce que le produit de lavage à l'acétone devienne incolore). On les sèche dans un four à vide et l'on obtient 3,95 g (87%) de 2-amino-5-iodo-6-(2-furyl)-4-pyrimidinol.

Exemple 18 2-Amino-5-bromo-6-(2-furyl)-4-pyrimidinol

On ajoute 50,0 ml d'eau et 0,66 g d'hydroxyde de sodium (16,5 mmoles) à 2,65 g (15 mmoles) de 2-amino-6-(2-furyl)-4-pyrimidinol. On obtient une solution trouble. On agite la solution pendant 30 minutes et l'on ajoute 0,9 ml de Br₂ (2,62 g, 16,5 mmoles) dans 20 ml de chloroforme. On agite intimement la solution pendant 2 heures et on la filtre. Les solides sont lavés à fond avec de l'eau (jusqu'à ce qu'ils deviennent neutres au papier tournesol) et puis avec de l'acétone (jusqu'à ce que l'acétone devienne incolore) et séchés à 60°C, ce qui permet d'obtenir 3,3 g de 2-amino-5-bromo-6-(2-furyl)-4-pyrimidinol (86%).

Exemple 19 2-Amino-5-chloro-6-phényl-4-pyrimidinol

On ajoute 50 ml d'acide acétique glacial et 1,46 g (11 mmoles) de N-chlorosuccinimide à 1,87 g (10 mmoles) de 2-amino-6-phényl-4-pyrimidinol. On chauffe le mélange sous une agitation magnétique, sous azote, à une température de 90°C pendant 2 heures (la solution est complète en moins de 20 minutes). On arrête le chauffage et on laisse la solution de couleur ambrée se refroidir jusqu'à la température ambiante. On évapore la solution jusqu'à l'obtention d'un volume de 10 ml sous vide, on refroidit jusqu'à 20°C et on filtre. Les solides résultants sont lavés successivement avec du CH₃COOH (5 ml), de l'eau (50 ml), de l'acétone (100 ml) et de l'éther diéthylique (100 ml). Les soli-

des sont séchés à 60°C dans un four sous vide et l'on obtient 1,41 g (63%) du composé cité en rubrique. Les solides peuvent être recristallisés dans un mélange d'éthanol et de diméthylformamide en ajoutant du diméthylformamide à une pâte de la pyrimidine dans de l'éthanol. 5
chaude jusqu'à ce que la solution soit complète. Un refroidissement de la solution à une température de 5°C pendant 18 heures, une filtration et un séchage donnent le 2-amino-5-chloro-6-phényl-4-pyrimidinol analytiquement pur . 10

Exemple 20 2-Amino-5-iodo-6-phényl-4-pyrimidinol

En suivant le procédé de l'exemple 16, mais en y subsistant 21,4 g (0,113 mole) de 2-amino-6-phényl-4-pyrimidinol , 200 ml d'eau, 500 ml de chloroforme , 5,6 g 15 d'hydroxyde de sodium et 28,8 g de I₂, on obtient 29,0 g (78%) de 2-amino-5-iodo-6-phényl-4-pyrimidinol.

Exemple 21 Sel de zinc du 2-amino-5-iodo-6-phényl-4-pyrimidinol

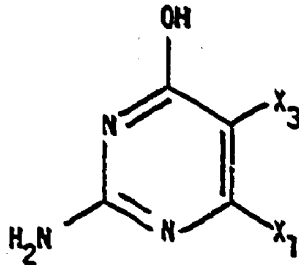
On ajoute 1,1 ml d'une solution à 25% de NaOCH₃ dans le CH₃OH à 1,56 g (5 mmoles) de 2-amino-5-iodo-6-phényl-4-pyrimidinol dans 15 ml de méthanol sous azote, avec agitation à la température ambiante. Après 5 minutes , on ajoute 340 mg (2,5 mmoles) de chlorure de zinc anhydre (ZnCl₂) . Après une heure , on concentre à sec 25 la solution hétérogène , on la lave avec 2 x 50 ml d'eau, on la filtre , et on la sèche sous vide à une température de 60°C pendant 18 heures. Le produit est un solide blanc avec un point de fusion de 285°C.

Les présente invention se rapporte également à 30 de nouvelles compositions pharmaceutiques ainsi qu'à une méthode pour prévenir ou traiter les infections virales et pour induire la production d'interférons in vivo et in vitro (culture de tissus).

La présente invention comprend les compositions

ainsi que la méthode thérapeutiques et prophylactiques, pour induire la production d'interférons et/ou pour empêcher ou traiter les infections virales, par administration d'un composé choisi parmi les composés répondant à la formule:

5



10

dans laquelle X_3 et X_1 sont tels que définis précédemment, appelés généralement 6-aryl-pyrimidines et dénommés ci-après "ingrédients actifs", ou des sels d'addition d'acide acceptables du point de vue pharmacologique de ces composés, en association avec un support pharmaceutique.

15

Des sels d'addition d'acide acceptables du point de vue pharmacologique intéressants sont, par exemple, les chlorhydrate, sulfate, phosphate, nitrate, etc. Ces sels peuvent être utilisés de la même manière que les composés de base.

20

Suivant la présente invention, on traite ou prévient une infection virale et on augmente la production d'interférons in vivo par administration des ingrédients actifs à un hôte approprié. On entend désigner par "hôte", un animal producteur d'interférons, c'est-à-dire les animaux viables intacts qui sont capables de produire des interférons. L'hôte peut être un animal à sang chaud tel qu'un mammifère, par exemple souris, rats, lapins, bovins, porcs, hamsters, chiens, chats, cobayes, chevaux, chèvres, moutons, singes et hommes; ainsi que les oi-

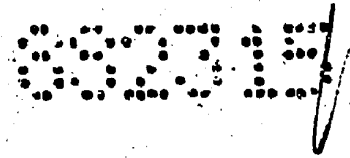
25

30

seaux , par exemple poulets, canards , dindons, pigeons, perruches et canaris. L'administration peut être effectuée par voie parentérale , par exemple par voie sous-cutanée , intramusculaire, intradermique , intrapéritonéale, par la membrane recouvrant le cerveau ou la moëlle épinière, par voie intraveineuse ou localement, de préférence sur une membrane muqueuse , par exemple par voie intranasale, pharyngo-laryngienne , bronchique (bronches et bronchioles) , intravaginale, rectale ou oculaire. L'administration peut également être effectuée par implantation. A titre de variante , ou en même temps, l'administration de l'agent produisant l'interféron peut être effectuée avantageusement par voie orale. En pratique , il est avantageux d'administrer l'ingrédient actif à l'hôte par voie orale , intranasale, topique , locale, sous-cutanée ou intramusculaire .

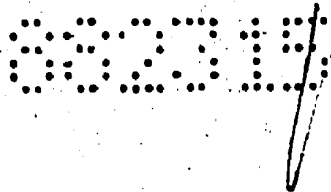
L'introduction d'interférons par administration d'un ingrédient actif est mise en évidence par les méthodes existantes de titrage de l'interféron , par exemple la réduction des plaquettes (voir Finter , Interferons and Interferon Inducers 1973). La production d'interférons par l'administration d'un ingrédient actif peut aussi être mise en évidence par la protection des hôtes , ainsi que des cultures de tissu contre le développement de virus.

L'administration des ingrédients actifs s'avère également intéressante du point de vue prophylactique et thérapeutique pour prévenir et traiter les infections virales. Par exemple , les compositions pharmaceutiques contenant les ingrédients actifs sont intéressantes dans le traitement prophylactique ou thérapeutique des êtres humains et des animaux infectés, ou qui seront vraisemblablement infectés par des virus, par exemple le virus de l'hépatite , la rubéole, la rougeole , la grippe , les virus de l'encéphalite (c'est-à-dire les arbovirus



tels que le virus de l'encéphalite équine de l'ouest ou de l'est, le virus Semliki Forest), les virus de l'herpès (virus d'herpès simplex de type 1 ou 2, cytomagalovirus, varicelle-zona et virus de la rhinotrachéite bovine infectieuse), le virus rabique, les entérovirus (picornavirus, échovirus, virus de Coxsackie), les virus de la parainfluenza, le virus syncytial respiratoire, le virus de Sendai, les virus de la poliomyélite, la fièvre jaune, le virus d'Epstein Barr (mononucléose infectieuse), la variole, le virus de la dengue, les virus du rhume ordinaire (rhinovirus, coronavirus, etc), les adénovirus, les polyomavirus, les papovavirus, les virus de tumeur-ARN (par exemple le virus de la leucémie féline, le virus de la leucose aviaire, les virus du sarcome aviaire), le virus B, la maladie du vison des Aléoutiennes, les virus des sables, le virus du mouton dit de la langue bleue, le virus des maladies mucosiques-diarrhées virales chez les bovins, le virus de la maladie des chiens, le virus de l'hépatite canine, le virus de l'herpès canin, le virus de l'avortement équin, le virus de l'anémie équine infectieuse, le virus de la variole aviaire, le virus du choléra chez le porc, la maladie de Marek, le virus de l'entérite chez le vison, le virus de la maladie de Newcastle, l'entérovirus porcin, le virus pseudorabique, le virus de la maladie des pieds et de la bouche, les réovirus, ainsi que tous les autres virus ou maladies d'origine virale (par exemple les maladies progressant lentement qui peuvent être d'origine virale, comme la sclérose multiple) qui sont sensibles à l'action antivirale de l'interféron ou des agents antiviraux de pyrimidine décrits dans le cadre de la présente invention.

- Les composés intéressants sont les suivants:



- 2-amino-5-iodo-6-(3-bromophényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-bromo-6-(3-fluorophényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-bromo-6-(3-éthoxyéthylphényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-bromo-6-(2-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol;
 5 2-amino-5-chloro-6-(2-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-iodo-6-(2-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-bromo-6-(2-chlorophényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-iodo-6-(3-chlorophényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-chloro-6-(3-chlorophényl)-4-pyrimidinol;
 10 2-amino-5-chloro-6-(2-fluorophényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-chloro-6-(3-fluorophényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-bromo-6-(2-fluorophényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-iodo-6-(3-fluorophényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-iodo-6-phényl-4-pyrimidinol;
 15 2-amino-5-chloro-6-phényl-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-bromo-6-phényl-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-chloro-6-(3-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-bromo-6-(3-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-iodo-6-(3-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol;
 20 2-amino-5-bromo-6-(2-pyridyl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-iodo-6-(3,4-dichlorophényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-bromo-6-(α -naphtyl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-chloro-6-(3-nitrophényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-iodo-6-(3-nitrophényl)-4-pyrimidinol;
 25 2-amino-5-iodo-6-(3-trifluorométhylphényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-éthyl-6-phényl-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-bromo-6-(3,5-diméthoxyphényl)-4-pyrimidinol;
 2-amino-5-chloro-6-(3-propyloxyphényl)-4-pyrimidinol;
 30 ainsi que les sels d'addition d'acide acceptables du point de vue pharmaceutique et les sels de métaux alcalins ou de métaux alcalino-terreux de ces composés.

En plus de l'activité antivirale et de l'activi-

00017

5 té productrice d'interférons décrites , les composés ont une activité immunorégulatrice; par exemple , les composés favorisent la formation d'anticorps et diminuent l'hypersensibilité retardée , et sont également intéressants dans le traitement des maladies parasitaires , des transplantations d'organe et des rejets de greffes de peau, ainsi que dans les déficiences immunisatrices y compris celles provoquées comme effet secondaire d'une thérapie avec des agents cytotoxiques et des rayonnements.

10 La posologie administrée dépendra de la teneur en interféron désirée , du type d'infection virale, du type d'animal impliqué , de son âge , de son état de santé , de son poids , du type de traitement simultané, s'il y en a un , de la fréquence de traitement , du rapport thérapeutique et de sa tolérance.

15 On doit être attentif dans le choix des régimes posologiques à utiliser pour prévenir les diverses maladies d'origine virale. Puisque le mécanisme de l'action antivirale des pyrimidines est obtenue par l'intermédiaire d'interféron et d'autres activités , comme l'activité antivirale directe des composés ou un ajustement immunisateur , il y a lieu de considérer avec attention le type de maladie à traiter , l'état de l'hôte et la nature de l'agent qui en est la cause (il y a lieu de déterminer s'il est sensible à l'activité antivirale de l'interféron). La voie d'administration des médicaments dépendra de ces critères. Par exemple, une infection des voies respiratoires supérieures peut être traitée de la manière la plus efficace par une administration intranasale du médicament tandis que les infections dans l'organisme seront traitées d'une manière plus efficace par une injection du médicament dans l'organisme.

30 De même, la durée de l'administration du médicament peut être importante pour maintenir une activité

6311

antivirale. Il est bien connu [Stringfellow, D.A., Anti-microbial Agents and Chemotherapy, 11,934-992 (1977)] que l'aptitude des animaux à produire des interférons en réponse à des agents qui stimulent la synthèse d'interférons est altérée si ces agents sont administrés sous la forme de régimes posologiques fréquents (journaliers). Au contraire, lorsqu'on leur donne des doses moins fréquemment (une fois par semaine), les animaux restent sensibles à chaque injection d'inducteur [Stringfellow, D.A. et S.D.Weed, Am. J.Vet.Research, 38:1963-1967 (1977)]. Puisque l'interféron entraîne un état antiviral intracellulaire qui peut persister pendant plusieurs jours après que l'interféron est hors de la circulation, un tel régime de traitement (par exemple une fois par semaine) serait approprié pour le traitement des infections provoquées par des virus sensibles aux interférons. Toutefois, certains virus sont moins sensibles aux interférons mais les pyrimidines ont une activité antivirale qui se différencie de l'aptitude à produire des interférons et les régimes de traitement qui maintiennent des niveaux appropriés de médicament en circulation ou associé aux tissus, seraient plus appropriés pour le traitement ou la prévention des infections de ce type. Par exemple, le virus d'Herpès simplex du type 1 (HSV-1) n'est pas aussi sensible à l'activité antivirale de l'interféron que d'autres virus comme le virus de Semliki forest (SFV). C'est ainsi que les deux infections provoquées par HSV-1 et SFV chez la souris peuvent être neutralisées d'une manière efficace par une administration de 2-amino-5-iodo-6-phényl-4-pyrimidinol. Toutefois, pour obtenir une prévention efficace contre le HSF-1, le médicament doit être donné deux fois par jour pendant trois jours consécutifs, tandis que l'activité contre le SFV est obtenue avec une seule in-

jection donnée une fois par semaine. Par conséquent, on doit faire tout particulièrement attention de manière à choisir des régimes de traitement appropriés et l'on doit tenir compte de l'état de l'hôte, de la nature de la ma-
5 lade et des propriétés pharmacologiques de l'agent uti-
lisé .

De plus, la présente invention est également re-
lative à une méthode permettant de modifier le système
immunorégulateur de l'animal hôte. L'administration des
10 composés actifs favorise la formation d'anticorps et peut
être utilisée pour traiter une hypogammaglobulinémie
acquise ou congénitale , favorise la formation des globu-
les d'attaque naturels et peut être utilisée pour trai-
tée différentes formes de cancer , active les macrophages
15 et peut être utilisée pour traiter ou prévenir les infec-
tions parasites intracellulaires ou extracellulaires, y
compris bactériennes et protozoaires , accroît la forma-
tion des cellules de souche hématopoïétique dans la moëlle
osseuse et la rate et peut être utilisée pour traiter ou
20 empêcher l'anémie aplastique , et diminue la production
des globules d'attaque allospécifiques et peut être
utilisée pour empêcher le rejet de greffes d'organe et
de peau .

A titre d'exemple , les ingrédients actifs peuvent
25 être administrés à des taux de doses par voie intravei-
neuse , de 0,1 à environ 50 mg/kg , par voie intrapérito-
néale , de 0,1 à environ 200 mg/kg , par voie sous-cuta-
née , de 0,1 à environ 150 mg/kg, par voie intramusculai-
re, de 0,1 à environ 150 mg/kg , par voie orale , de
30 0,1 à environ 400 mg/kg , et de préférence d'environ
1 à 200 mg/kg , par instillation intranasale , de 0,1 à
environ 50 mg/kg, et en aérosol , de 0,1 à environ 50 mg/
kg de poids corporel de l'animal .

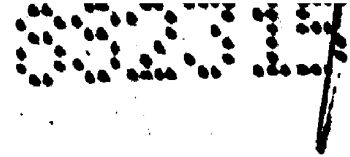
En ce qui concerne la concentration, un ingrédient actif peut être présent dans les compositions de la présente invention pour l'application au niveau du derme, par voie intranasale, pharyngo-laryngienne, bronchique (bronches et bronchioles), intravaginale, rectale ou oculaire, à une concentration en poids d'environ 0,1 à environ 50% et de préférence d'environ 1 à environ 20% en poids par rapport au poids de la composition; et pour l'administration par voie parentérale, à une concentration d'environ 0,5 à environ 50% et de préférence d'environ 5 à environ 20% en poids par rapport au volume de la composition.

Les compositions de l'invention sont représentées de préférence pour l'administration à des êtres humains et des animaux sous des formes posologiques unitaires, telles que des comprimés, des capsules, des pilules, des poudres, des granules, des suppositoires, des solutions ou suspensions parentérales stériles, des solutions ou suspensions non parentérales stériles, etc, contenant des quantités appropriées d'un ingrédient actif.

Pour l'administration par la voie orale, on peut préparer des formes posologiques unitaires solides ou liquides.

On prépare des poudres très simplement en broyant l'ingrédient actif à une dimension fine appropriée, et en le mélangeant avec un diluant broyé de façon similaire. Le diluant peut être un hydrate de carbone comestible, tel que le lactose ou l'amidon. Avantageusement, un agent édulcorant ou du sucre est présent ainsi qu'une huile aromatisante.

On produit des capsules en préparant un mélange pulvérulent tel que décrit précédemment, que l'on introduit dans des gaines de gélatine préformées. Avanta-



geusement , on ajoute , à titre d'adjuvant à l'opération de remplissage , un lubrifiant tel que le talc , le stéarate de magnésium , le stéarate de calcium , etc. au mélange pulvérulent avant l'opération de remplissage .

5 On prépare des capsules de gélatine molle par une encapsulation à la machine d'une pâte d'ingrédients actifs avec une huile végétale comestible, du pétrolatum liquide léger ou n'importe quel autre huile inerte ou triglycéride.

10 On produit des comprimés en préparant un mélange pulvérulent , en amenant ce mélange sous la forme de granulés ou d'agglomérats , en ajoutant un lubrifiant et en pressant le mélange pour former des comprimés. Le mélange pulvérulent est préparé en mélangeant un ingrédient actif, broyé d'une façon appropriée , avec un diluant
15 ou une base comme l'amidon , le lactose, le kaolin, le phosphate dicalcique , etc. Le mélange pulvérulent peut être granulé par mouillage avec un liant , tel qu'un sirop de maïs , une solution de gélatine , une solution
20 de méthylcellulose ou un mucilage de caroube , et en le pressant à travers un tamis. A titre de variante , on peut amener le mélange pulvérulent sous la forme d'agglomérats , c'est-à-dire le faire passer dans la machine à fabriquer des comprimés , et les comprimés résultants ,
25 imparfaitement constitués sont brisés en morceaux (agglomérats). Les morceaux ou agglomérats peuvent être lubrifiés de manière à ce qu'ils n'adhèrent pas aux matrices de formation des comprimés , par addition d'actide stéarique, d'un sel stéarique, de talc ou d'une huile
30 minérale. Le mélange lubrifié est ensuite transformé en comprimés.

Chaque comprimé peut avantageusement être pourvu d'un revêtement consistant en une couche étanche ou cou-

che kératinisée de gomme-laque . une couche de sucre et de méthylcellulose et un enrobage lisse de cire de carnauba .

Des formes posologiques unitaires liquides destinées à l'administration par voie orale telles que des sirops, élixirs et suspensions peuvent être préparées de manière que chaque cuillerée de composition contienne une quantité prédéterminée d'ingrédient actif à administrer . Les formes solubles dans l'eau peuvent être dissoutes dans un véhicule aqueux contenant un sucre, des substances aromatiques et des antiseptiques pour former un sirop. On prépare un élixir en utilisant un véhicule hydroalcoolique additionné d'édulcorants convenables ainsi qu'un agent aromatisant. On peut préparer des suspensions des formes insolubles dans un véhicule approprié renfermant un agent de mise en suspension, tel que de la gomme arabique , de la gomme adragante , de la méthylcellulose , etc.

Pour l'administration par voie parentérale, on prépare des formes posologiques unitaires liquides en utilisant un ingrédient actif et un véhicule stérile, l'eau étant préférable. L'ingrédient actif , suivant la forme et la concentration que l'on utilise, peut être en suspension ou en solution dans le véhicule . Dans la préparation de solutions, l'ingrédient actif soluble dans l'eau peut être dissous dans de l'eau pour injection et la solution peut être stérilisée par filtration avant d'être introduite dans une fiole ou une ampoule convenable qui est ensuite scellée. Des adjuvants tels qu'un anesthésique local , des antiseptiques et des tampons peuvent avantageusement être dissous dans le véhicule . On prépare des suspensions parentérales en suivant sensiblement le même mode opératoire , à la différence qu'

un ingrédient actif est mis en suspension dans le véhicule au lieu d'être dissous et que la stérilisation ne peut pas être effectuée par filtration. L'ingrédient actif peut être stérilisé par exposition à l'action d'oxyde d'éthylène avant la mise en suspension dans le véhicule stérile. Un agent tensio-actif ou un agent mouillant est avantageusement inclus dans la composition pour faciliter l'obtention d'une distribution uniforme de l'ingrédient actif.

10 En plus de l'administration orale ou parentérale, on peut utiliser les voies rectales et vaginales . Un ingrédient actif peut être administré à l'aide d'un suppositoire . Un véhicule dont le point de fusion est voisin de la température du corps ou qui se dissous aisément peut être utilisé. Par exemple, le véhicule peut
15 consister en du beurre de cacao et en divers polyéthylène glycols(carbowaxes) .

Pour l'instillation intranasale , on prépare des formes posologiques unitaires liquides en utilisant un
20 ingrédient actif et un véhicule pharmaceutique approprié, l'eau étant préférable , ou au moyen d'une poudre sèche pour insufflation .

Les ingrédients actifs peuvent également être incorporés à la nourriture des animaux. Les ingrédients
25 actifs peuvent être préparés d'une manière appropriée sous la forme d'un mélange préalable destiné à l'alimentation . Le mélange préalable peut contenir un ingrédient actif en mélange avec un diluant pharmaceutique comestible tel que l'amidon, la farine d'avoine ,
30 la farine de blé , le carbonate de calcium , le talc, la farine de poisson et d'autres diluants pharmaceutiques non toxiques qui peuvent être absorbés par voie orale. Le mélange préalable ainsi préparé est ensuite

commodément ajouté à la nourriture régulière.

En vue de leur utilisation comme aérosols, les ingrédients actifs peuvent être emballés dans un récipient sous pression pour aérosol, en association avec un propergol gazeux ou liquéfié, par exemple du dichlorodifluorométhane, de l'anhydride carbonique, de l'azote, du propane, etc, avec les adjuvants usuels tels que des cosolvants et des agents mouillants, suivant les besoins.

10 L'expression "forme posologique unitaire" utilisée dans le cadre de la présente invention désigne des unités physiquement distinctes qui conviennent comme doses unitaires pour l'homme et les animaux, chaque unité contenant une quantité prédéterminée de substance active
15 calculée de manière à produire l'essai thérapeutique désiré en association avec le diluant, support ou véhicule requis. Les normes concernant les nouvelles formes posologiques unitaires de l'invention sont dictées par des paramètres dont elles dépendent directement, à savoir
20 (a) les caractéristiques remarquables de la substance active et l'effet thérapeutique particulier recherché et (b) les limitations inhérentes à la technique de la formulation d'une telle substance active pour l'application thérapeutique humaine, conformément aux particularités de la présente invention. Des exemples de formes
25 posologiques unitaires appropriées suivant l'invention comprennent des comprimés, des capsules, des pastilles, des suppositoires, des sachets de poudre, différentes sortes de cachets, des cuillerées à thé, des cuillerées
30 à soupe, des contenus de flacon compte gouttes, des ampoules, des fioles, divers ensembles des formes définies ci-dessus, ainsi que d'autres formes définies dans le présent mémoire.

Les ingrédients actifs destinés à être utilisés comme producteurs d'interférons et comme agents antiviraux peuvent être aisément préparés sous des formes posologiques unitaires avec l'utilisation de matières pharmaceutiques qui sont elles mêmes disponibles dans la technique et peuvent être préparées par des processus bien établis. Les préparations suivantes illustrent la préparation des formes posologiques unitaires de la présente invention , mais ne constituent en aucune cas une limitation à celle -ci .

Exemple 22 Capsules de gélatine dure

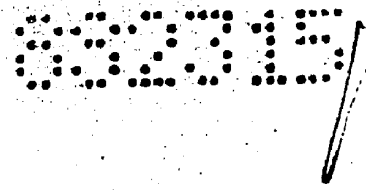
On prépare 1.000 capsules de gélatine dure en deux pièces pour une utilisation orale, chaque capsule contenant 100 mg de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-5-pyrimidinol, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

2-Amino-5-bromo-6-m-fluorophénylpyrimidinol, micronisé	100 g
Lactose	100 g
20 Amidon de maïs	20 g
Talc	20 g
Stéarate de magnésium	2 g

Le 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, finement divisé au moyen d'un dispositif de micronisation à air, est ajouté aux autres ingrédients finement pulvérisés, le tout étant mélangé à fond et ensuite encapsulé de la manière habituelle.

Les capsules précédentes sont intéressantes pour prévenir ou traiter les infections virales et pour induire la formation d'interférons par l'administration orale d'une ou de deux capsules 1 à quatre fois par jour.

Les capsules précédentes sont intéressantes pour empêcher ou traiter les rejets de greffes de peau par l'administration orale d'une ou de deux capsules une à



quatre fois par jour.

En utilisant le processus ci-dessus , on prépare d'une façon similaire des capsules contenant 50,150 et 500 mg de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, en substituant 50 g, 250 g et 500 g de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-5-pyrimidinol aux 100 g utilisés ci-dessus.

Exemple 23 Capsules de gélatine molle

On prépare des capsules de gélatine molle d'une seule pièce pour une utilisation orale, chaque capsule contenant 250 mg de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol (finement divisé au moyen d'un dispositif de micronisation à air), en mettant d'abord en suspension le composé dans 0,5 ml d'huile de maïs pour rendre la matière encapsulable et en encapsulant ensuite de la manière habituelle.

Les capsules précédentes sont intéressantes pour empêcher ou traiter les infections virales et pour induire la formation d'interférons par administration orale d'une ou de deux capsules une à quatre fois par jour.

Les capsules précédentes sont intéressantes pour prévenir ou traiter les infections bactériennes , en particulier les infections bactériennes intracellulaires, par l'administration orale d'une ou de deux capsules une à quatre fois par jour .

Exemple 24 Comprimés

On prépare 1.000 comprimés , contenant chacun 500 mg de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

- 2-Amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol 500 g
- Lactose 75 g
- Amidon de maïs 50 g

0001

Stéarate de magnésium	4 g
Pétrolatum liquide léger micronisé	5 g

Le 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, finement divisé au moyen d'un microniseur à air, est ajouté aux autres ingrédients, le tout étant ensuite mélangé à fond et amené sous la forme d'agglomérats. Les agglomérats sont brisés en les amenant au travers d'un tamis n°16. Les granules résultants sont ensuite amenés sous la forme de comprimés, chaque comprimé contenant 500 mg de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol.

Les comprimés précédents sont intéressants pour prévenir ou traiter les infections virales et pour induire la formation d'interférons par l'administration orale d'un ou de deux comprimés une à quatre fois par jour.

Les comprimés précédents sont intéressants pour traiter l'hypogammaglobulinémie par l'administration orale d'un ou de deux comprimés une à quatre fois par jour.

En utilisant le processus ci-dessus, on prépare d'une façon similaire des comprimés contenant 250 et 100 mg de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-5-pyrimidinol, en substituant 250 g et 100 g de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol aux 500 g utilisés ci-dessus.

Exemple 25 Suspension orale

On prépare 1.000 ml d'une suspension aqueuse pour une utilisation orale, contenant dans chaque dose correspondant à une cuillerée à thé (5 ml), 500 mg de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

2-Amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, micronisé	100 g
Acide citrique	2 g
Acide benzoïque	1 g
Sucrose	700 g

Gomme adragante	5 g
Essence de citron	2 g
Eau désionisée, quantité suffisante pour faire	100 ml

5 L'acide citrique, l'acide benzoïque, le sucre, la gomme adragante et l'essence de citron sont dispersés dans une quantité suffisante d'eau pour obtenir une suspension de 850 ml. Le 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, finement divisé au moyen
 10 d'un microniseur à air, est agité dans le sirop jusqu'à ce qu'il soit uniformément distribué. On ajoute une quantité suffisante d'eau pour faire 1.000 ml.

La composition ainsi obtenue est intéressante pour prévenir ou traiter les infections virales et pour
 15 induire la formation d'interférons à raison d'une cuillerée à soupe (15 ml) trois fois par jour.

La composition ainsi obtenue est intéressante pour traiter les anémies aplastiques à raison d'une cuillerée à soupe (15 ml) trois fois par jour.

20 Exemple 26

On prépare une suspension aqueuse stérile pour injection parentérale, contenant dans 1 ml 300 mg de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients:

25 2-Amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, micronisé	300 g
Polysorbate 80	5 g
Méthylparaben	2,5 g
Polyparaben	0,17 g

30 Eau pour injection, quantité suffisante pour faire 1000 ml

Tous les ingrédients, à l'exception du 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, sont dissous dans l'eau et la solution est stérilisée par filtration. On ajoute à la solution stérile le 2-amino-5-bromo-6-m-

fluorophényl-4-pyrimidinol stérilisé, finement divisé au moyen d'un microniseur à air, et on verse la suspension finale dans des fioles stériles et on scelle les fioles.

5 La composition ainsi obtenue est intéressante pour prévenir ou traiter les infections virales et pour induire la formation d'interférons à raison de 1 ml (1M) trois fois par jour.

10 La composition ainsi obtenue est intéressante pour traiter une gammaglobulinémie à raison de 1 ml (1M) trois fois par jour.

Exemple 27 Suppositoire rectal et vaginal

Mille suppositoires, pesant chacun 2,5 g et contenant 150 mg de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, sont préparés à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients :

15	2-Amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, micronisé	150 g
	Propylène glycol	150 g
20	Polyéthylène glycol, 4000, quantité suffisante pour faire	2.500 g

Le 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol est finement divisé au moyen d'un microniseur à air et ajouté au propylène glycol, et le mélange est amené au travers d'un broyeur à colloïde jusqu'à ce qu'il soit uniformément dispersé. Le polyéthylène glycol 400 est fondu et une dispersion de propylène glycol est ajoutée lentement avec agitation. La suspension est versée dans des moules qui sont refroidis à 40°C. On laisse la composition se refroidir et se solidifier et on l'enlève ensuite du moule et chaque feuille de suppositoire est enroulée.

30 Les suppositoires précédents sont introduits par

la voie rectale ou vaginale pour prévenir ou traiter les infections virales et pour induire la formation d'interférons.

5 Les suppositoires précédents sont introduits par la voie rectale ou vaginale pour traiter les infections bactériennes .

Exemple 28 Suspension intranasale

10 On prépare 1000 ml d'une suspension aqueuse stérile pour instillation intranasale, contenant dans chaque ml 150 mg de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients .

	2-Amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, micronisé	150 g
15	Polysorbate 80	5 g
	Méthylparaben	2,5 g
	Polyparaben	0,17 g

Eau désionisée, quantité suffisante pour faire 1000 ml

20 Tous les ingrédients, à l'exception du 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, sont dissous dans l'eau et la solution est stérilisée par filtration.

25 On ajoute à la solution stérile le 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol stérilisé, finement divisé au moyen d'un microniseur à air , et on verse aseptiquement la suspension finale dans des récipients stériles.

30 La composition ainsi préparée est intéressante pour prévenir ou traiter les infections virales et pour induire la formation d'interférons par une instillation intranasale de 0,2 à 0,5 ml donnée une à quatre fois par jour.

La composition ainsi obtenue est intéressante pour traiter les infections bactériennes intracellulaires par une instillation intranasale de 0,2 à 0,5 ml

donnée une à quatre fois par jour.

Exemple 29 Alimentation pour animaux

1000 g d'un mélange préalable alimentaire sont préparés à partir des types suivants et des quantités suivantes d'ingrédients :

5	2-Amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol	20 g
	Farine de soya	400 g
	Farine de poisson	400 g
10	Huile de germes de blé	50 g
	Mélasse de sorgho	130 g

Les ingrédients sont mélangés ensemble et comprimés sous la forme de boulettes .

15 Le prémélange peut être donné directement à des animaux de laboratoire , par exemple des rats et des souris , pour prévenir ou traiter les infections virales et pour induire la formation d'interférons , ainsi que pour prévenir ou traiter des infections parasites intracellulaires.

20 Pour les plus grands animaux , le mélange préalable peut être ajouté à l'alimentation régulière de l'animal en une quantité calculée pour conférer la dose désirée de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol. Par exemple, on ajoute une partie du prémélange à 2,5 parties d'une alimentation régulière pour chats de manière à obtenir la dose désirée de 200 mg/kg/jour pour un chat de 2,5 kg.

30 Un ingrédient actif peut également être présent, comme indiqué dans les exemples 30 à 33, sous la forme pure ou diluée pour une utilisation locale sur le derme, intranasale , pharyngo-laryngienne , bronchique (bronches et bronchioles) ou orale.

Exemple 30 Poudre

00015

500 g de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol en vrac sont finement divisés au moyen d'un microniseur à air. La poudre micronisée est placée dans un récipient du type secoueuse .

5 La composition précédente s'avère intéressante pour prévenir ou traiter les infections virales et pour induire la formation d'interférons en des sites localisés par application de la poudre une à quatre fois par jour.

10 Les poudres précédentes sont intéressantes pour prévenir ou pour traiter des infections protozoaires par l'administration orale d'une ou de deux poudres en suspension dans un verre d'eau , une à quatre fois par jour.

15 Exemple 31 Poudre orale

1000 g de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol en vrac sont finement divisés au moyen d'un microniseur à air. La poudre micronisée est divisée sous la forme de doses individuelles de 250 mg et empaquetée .

20 Les poudres précédentes sont intéressantes pour prévenir ou traiter les infections virales et pour induire la formation d'interférons par administration d'une ou de deux poudres en suspension dans un verre d'eau , une à quatre fois par jour.

25 Les capsules précédentes sont intéressantes pour prévenir ou traiter les métastases faisant suite à une mastectomie par l' administration orale d'une ou de deux capsules une à quatre fois par jour.

30 Exemple 32 Insufflation

1000 g de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol en vrac sont finement divisés au moyen d'un microniseur à air.

00015

La composition précédente s'avère intéressante pour prévenir ou traiter les infections virales et pour induire la formation d'interférons par l'inhalation de 30 à 75 mg une à cinq fois par jour.

5 Exemple 33 Capsules de gélatine dure

On prépare 1000 capsules de gélatine dure en deux pièces pour une utilisation orale, chaque capsule contenant 100 mg de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, à partir de 100 g de 2-amino-5-bromo-10 6-méthyl-4-pyrimidinol.

Le 2-amino-5-bromo-6-méthyl-4-pyrimidinol finement divisé au moyen d'un microniseur à air est encapsulé de la manière habituelle.

Les capsules précédentes sont intéressantes pour 15 prévenir ou traiter les infections virales et pour induire la formation d'interférons par l'administration orale d'une ou de deux capsules une à quatre fois par jour.

En utilisant le procédé ci-dessus, on prépare 20 d'une façon similaire des capsules contenant 50, 250 et 500 mg de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol, en substituant 50 g, 250g et 100 g de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol aux 100 g utilisés ci-dessus.

25 Exemple 34

En suivant le procédé des exemples 22 à 33 précédents, on prépare des compositions en substituant des quantités équivalentes des sels d'addition d'acide acceptables du point de vue pharmaceutique de 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol à la base libre 30 des exemples.

Exemple 35

En suivant le procédé des exemples 22 à 34 précédents, on prépare des compositions en substituant des

quantités équivalentes de:

- 2-amino-5-iodo-6-(3-bromophényl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-bromo-6-(3-fluorophényl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-bromo-6-(3-éthoxyéthylphényl)-4-pyrimidinol;
5 2-amino-5-bromo-6-(2-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-chloro-6-(2-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-iodo-6-(2-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-bromo-6-(3-chlorophényl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-iodo-6-(3-chlorophényl)-4-pyrimidinol;
10 2-amino-5-chloro-6-(3-chlorophényl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-chloro-6-(2-fluorophényl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-chloro-6-(3-fluorophényl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-bromo-6-(2-fluorophényl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-iodo-6-(3-fluorophényl)-4-pyrimidinol;
15 2-amino-5-iodo-6-phényl-4-pyrimidinol;
2-amino-5-chloro-6-phényl-4-pyrimidinol;
2-amino-5-bromo-6-phényl-4-pyrimidinol;
2-amino-5-chloro-6-(3-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-bromo-6-(3-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol;
20 2-amino-5-iodo-6-(3-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-bromo-6-(2-pyridyl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-iodo-6-(3,4-dichlorophényl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-bromo-6-(α -naphtyl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-chloro-6-(3-nitrophényl)-4-pyrimidinol;
25 2-amino-5-iodo-6-(3-nitrophényl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-iodo-6-(3-trifluorométhylphényl)-4-pyrimidinol;
2-amino-5-éthyl-6-phényl-4-pyrimidinol;
2-amino-5-bromo-6-(3,5-diméthoxyphényl)-4-pyrimidinol;
30 2-amino-5-chloro-6-(3-propyloxyphényl)-4-pyrimidinol,

des sels d'addition d'acide acceptables du point de vue pharmaceutique ou bien des sels de métaux alcalins ou de métaux alcalino-terreux de chacun des composés précédents , au 2-amino-5-bromo-6-m-fluorophényl-4-pyrimidinol de chacun des exemples . Ces compositions sont intéressantes pour prévenir et traiter les infections virales et pour induire la production d'interférons lorsqu'elles sont administrées comme décrit précédemment, dans les exemples 22 à 34.

10 Exemple 36 Production d'interférons chez les chats

On donne à des chats par la voie orale du 2-amino-5-bromo-6-phényl-4-pyrimidinol. Le médicament est mis en suspension dans de la carboxyméthylcellulose à raison de 50,100 ou 200 mg/ml et on administre 1 ml par la voie orale par kg de poids de corps. Les chats sont saignés périodiquement après l'administration du médicament , on recueille le sérum et on examine la production d'interférons des chats sur des cellules rénales de chatons en utilisant l'essai de réduction des plaquettes tel que décrit précédemment (Stringfellow et Weed , Am.J. Vet.Res., Vol. 30, pages 1963-1967 (1977) . Comme indiqué ci-après, dans le Tableau 1, le médicament induit effectivement des niveaux élevés d'interférons dans le sérum , ce qui indique qu'il sera un agent antiviral efficace chez les chats.

20017
J

Tableau 1

Taux d'interféron dans le sérum (unités/ml) après une administration orale de 2-amino-5-bromo-6-phényl-4-pyrimidinol

5	Dose (mg/kg)	Chat n°	Heures après l'administration du médicament			
			0	3	6	12
10	200	A	-*	10.200	1.300	320
		B	-	5.100	2.600	1.300
	100	A	-	640	320	80
		B	-	20.500	10.200	NE ***
15	50	A	-	640	320	80
		B	-	1.280	80	80
	Placébo ***	A	-	-	-	-
		B	-	-	-	-

* - indique un litre de moins que 50 unités/ml.

~~***~~ Les animaux traités avec un placébo ont reçu un véhicule (1 ml/kg) sans médicament

20 ~~***~~ = non effectué

Exemple 37 Traitement efficace et prévention d'une infection des voies respiratoires chez les bovins.

25 On administre à des veaux du 2-amino-5-bromo-6-phényl-4-pyrimidinol (1 g /veau/ jour) par la voie intranasale une fois par jour pendant 6 jours consécutifs, en commençant soit 12 heures avant soit 6 heures après une infection intranasale provoquée par le virus de la rhinotrachéite bovine infectieuse. Des tampons nasaux sont recueillis chaque jour pour mesurer les taux de virus et

30 trois semaines après l'infection, tous les veaux sont tués et soumis à autopsie. Le niveau d'importance de la pneumonie est déterminée par un examen global. En utili-

sant un système de cotation allant de 0 à 5 . chaque lobe de chaque poumon est coté en fonction du degré d'importance de la pneumonie. Une cotation de 0 est donnée à chaque lobe ne montrant aucune lésion due à la pneumonie , une cotation de 5 signifie une consolidation totale du lobe. Chaque poumon présente sept lobes, ce qui donne une cotation totale maximale par poumon de 35. Les résultats donnés dans le Tableau 2, montrent que le médicament réduit d'une manière efficace la gravité de l'infection , lorsqu'il est donné soit sous la forme d'un traitement thérapeutique (6 heures après l'infection) soit sous la forme d'un traitement prophylactique (12 heures avant l'infection). Les titres en virus nasal correspondent au développement de la pneumonie.

15

Tableau 2

<u>Traitement</u>	<u>Nombre de veaux/ groupe</u>	<u>Cotation des lésions au poumon</u>
12 heures avant l'infection	4	2,0
20 6 heures après l'infection	4	5,0
Placébo donné en commençant 12 heures avant l'infection	4	14,0

25

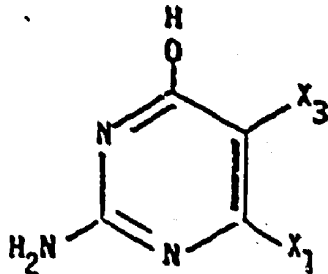
Exemple 38

En suivant le procédé des exemple 36-37 , mais en substituant au 2-amino-5-bromo-6-phényl-4-pyrimidinol, les compositions décrites dans les exemples 22 à 35, les infections virales sont empêchées ou traitées et la production d'interférons est induite .

30

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule :

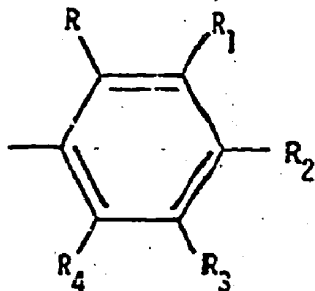


dans laquelle X_3 est égal à X , X_4 ou X_5 , X_4 représentant un radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, X_5 représentant un radical mono-, di- ou trihalométhyle, mono-, di- ou trifluoroéthyle ou perfluoropropyle, et X représentant un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, le 2-propynyle ou le 2-propényle, et X_1 représente l'un des radicaux suivants:

(a) du phényle, pour autant que lorsque X_3 représente un radical bromo ou X , X_1 ne représente pas du phényle,

20

(b) un phényle monosubstitué de la formule :



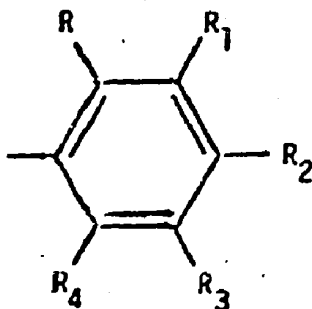
dans laquelle l'un des groupes R , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ne représente pas de l'hydrogène et R ou R_4 représente un radical alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris les formes isomères, un radical alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris les formes isomères, ou bien un radical fluoro, chloro, bromo, iodo ou nitro, R_1 ou R_3 représente un radical fluoro, chloro, bromo, iodo, nitro ou trifluorométhyle, un alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone, y compris les formes isomères, un alcoxyéthoxy dans lequel l'alcoxy comprend de 1 à 5 atomes de carbone inclusivement, y compris les formes isomères, ou bien un groupe de la formule :



dans laquelle R_5 et R_6 sont identiques ou différents et représentent un alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris les formes isomères, du benzyle, ou bien lorsqu'ils sont considérés ensembles avec -N , ils représentent un groupe cycloalkylamino saturé -N-C_n , dans lequel n est égal à 3, 4, 5 ou 6, ou bien un groupe cycloalkylamino substitué par dialkyle, dans lequel chaque alkyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement, y compris les formes isomères, et R_2 représente un radical chloro, fluoro, bromo, iodo ou alkyle de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement;

(c) un phényle disubstitué de la formule:

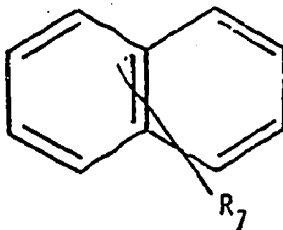
30



dans laquelle deux groupes quelconques choisis parmi les groupes R , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ne représentent pas de l'hydrogène et sont identiques ou différents et représentent un radical fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, nitro ou trifluorométhyle ;

(d) un phényle substitué par trihalo, dans lequel halo représente un radical chloro, bromo, iodo ou fluoro;

(e) un α -naphthyle de la formule :



15

dans laquelle R_7 est substitué dans chaque noauet représente de l'hydrogène, un alkyle de 1 à 8 atome de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, un alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, ou bien un radical fluoro, chloro, iodo, bromo ou nitro, pour autant que lorsque X_3 représente X , X_1 ne représente pas un α -naphthyle;

25

(f) le 2-furyle;

(g) le 3-pyridyle;

(h) le 2-pyridyle ;et

(i) le 2-pyrazyle, pour autant que lorsque X_3

30

représente X , le 2-propynyle ou le 2-propényle, X_1 ne représente pas le 2-furyle, le 3-pyridyle, le 2-pyridyle ou le 2-pyrazyle; ou bien un sel de ce composé.

2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que X_3 représente un radical fluoro, chloro,

bromo ou iodo.

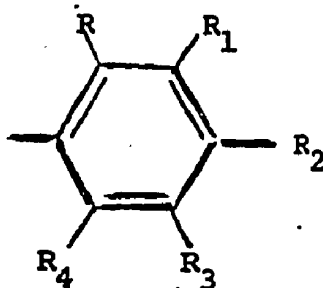
3. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que X_3 représente un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone .

5 4. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que X_1 représente du phényle, à l'exclusion du 2-amino-5-bromo-6-phényl-4-pyrimidinol , et X_3 représente un radical fluoro, chloro, bromo ou iodo.

10 5. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que X_1 représente l'un des radicaux suivants:

(a) un phényle monosubstitué de la formule:

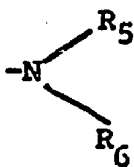
15



20 dans laquelle l'un des groupes R, R₁, R₂, R₃ et R₄ ne représente pas de l'hydrogène et où R ou R₄ représente un alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, un alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, ou bien un radical

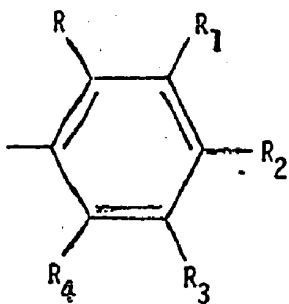
25 fluoro, chloro, bromo, iodo ou nitro, R₁ ou R₃ représente un radical fluoro, chloro, bromo, iodo, nitro, trifluorométhyle , alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone , ou alcoxyéthoxy dans lequel l'alcoxy comporte de 1 à 5 atomes de carbone inclusivement , ou bien un groupe de la formule ;

30



dans laquelle R_5 et R_6 sont identiques ou différents et
 représentent un alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclu-
 sivement, du benzyle, ou bien lorsqu'ils sont considé-
 rés ensemble avec $-N$, ils représentent un groupe cy-
 cloalkylamino saturé de la formule $-N \text{---} C_n$, dans la-
 quelle n est égal à 3, 4, 5 ou 6, ou un groupe cycloal-
 kylamino substitué par dialkyle dans lequel chaque al-
 kyle comporte de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement,
 et R_2 représente un radical chloro, fluoro, bromo, iodo
 ou alkyle de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement;

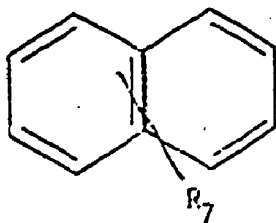
(b) un phényle disubstitué de la formule :



dans laquelle deux groupes quelconques des groupes $R, R_1,$
 R_2, R_3 et R_4 ne représentent pas l'hydrogène et sont iden-
 tiques ou différents et représentent un radical fluoro,
 chloro, bromo, iodo, alkyle de 1 à 8 atomes de carbone,
 alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone, nitro ou trifluoromé-
 thyle ;

(c) un phényle substitué par trihalo dans lequel
 halo représente un radical chloro, bromo, iodo ou fluoro;

(d) un α -naphtyle de la formule :



0035

dans laquelle R₁ est substitué dans chacun des noyaux et représente de l'hydrogène, un alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, un alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, du fluoro, du chloro, de l'iodo, du bromo ou du nitro:

- (e) le 2-furyle ;
- (f) le 3-pyridyle;
- (g) le 2-pyridyle; ou
- (h) le 2-pyrazyle, et

X₃ représente un radical fluoro, chloro, bromo ou iodo ; ou bien un sel de ce composé.

6. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-(3-bromophényl)-4-pyrimidinol.

7. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-(3-fluorophényl)-4-pyrimidinol.

8. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-(3-éthoxyéthylphényl)-4-pyrimidinol.

9. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-(2-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol.

10. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-chloro-6-(2-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol.

11. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-(2-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol.

12. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-(3-chlorophényl)-4-pyrimidinol.

13. Composé suivant la revendication 1, caractérisé

en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-(3-chlorophényl)-4-pyrimidinol.

5 14. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-chloro-6-(3-chlorophényl)-4-pyrimidinol.

15. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-chloro-6-(2-fluorophényl)-4-pyrimidinol.

10 16. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-chloro-6-(3-fluorophényl)-4-pyrimidinol.

17. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-(2-fluorophényl)-4-pyrimidinol.

15 18. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-(3-fluorophényl)-4-pyrimidinol.

20 19. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-phényl-4-pyrimidinol.

20. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-chloro-6-phényl-4-pyrimidinol.

25 21. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-(2-fluorophényl)-4-pyrimidinol.

22. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-chloro-6-(3-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol.

30 23. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-(3-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol.

24. Composé suivant la revendication 1, caracté-

risé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-(3-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol.

25. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-(2-pyridyl)-4-pyrimidinol.

26. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-(3,4-dichlorphényl)-4-pyrimidinol.

27. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-(α -naphtyl)-4-pyrimidinol.

28. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-chloro-6-(3-nitrophényl)-4-pyrimidinol.

29. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-iodo-(3-nitrophényl)-4-pyrimidinol.

30. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-(3-trifluorométhylphényl)-4-pyrimidinol.

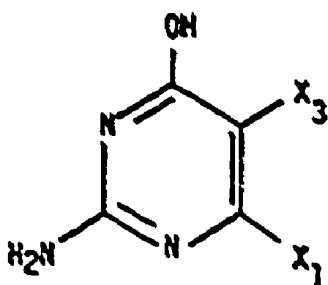
31. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-(4-fluorophényl)-4-pyrimidinol.

32. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-(3,5-diméthoxyphényl)-4-pyrimidinol.

33. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le 2-amino-5-chloro-6-(3-propyloxyphényl)-4-pyrimidinol.

34. Procédé pour prévenir et traiter les infections virales ou pour induire la production d'interférons, caractérisé en ce qu'il consiste à administrer un composé de la formule :

5



10

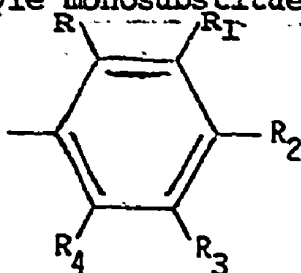
dans laquelle X_3 est égal à X , X_4 ou X_5 , où X_4 représente un radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, et X_5 représente un radical mono-, di- ou trihalométhyle, mono-, di- ou trifluoroéthyle, ou perfluoropropyle, et X représente un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement, le 2-propynyle ou le 2-propényle, et X_1 représente un radical choisi dans le groupe de radicaux suivants:

15

(a) du phényle;

(b) un phényle monosubstitué de la formule

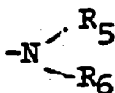
20



25

dans laquelle l'un des groupes R , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ne représente pas de l'hydrogène et où R ou R_4 représentent un alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, un alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, ou bien un radical fluoro, chloro, bromo, iodo ou nitro, R_1 ou R_3 représente un radical fluoro, chloro, bromo, iodo, nitro ou trifluorométhyle, un radical alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alcoxyéthoxy dans lequel l'alcoxy comprend de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement, ou bien un groupe de la formule:

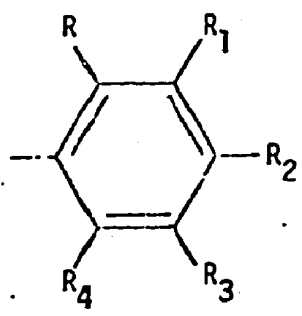
30



dans laquelle R_5 et R_6 sont identiques ou différents et représentent
 un radical alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclusive-
 ment, du benzyle, ou bien lorsqu'ils sont considérés
 ensemble avec $-N$, ils représentent un groupe cyclo-
 5 alkylamino saturé $-N-C_n$, dans lequel n est égal
 à 3, 4, 5 ou 6, ou bien un groupe cycloalkylamino substi-
 tué par dialkyle dans lequel chaque alkyle comprend de
 1 à 3 atomes de carbone inclusivement, et R_2 représen-
 10 te un radical chloro, fluoro, bromo, iodo ou alkyle de
 1 à 5 atomes de carbone inclusivement;

(c) un phényle disubstitué de la formule:

15



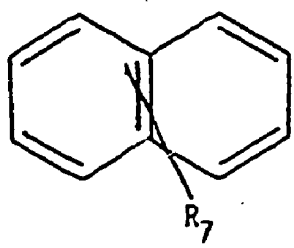
20

dans laquelle deux groupes quelconques des groupes $R, R_1,$
 R_2, R_3 et R_4 ne représentent pas de l'hydrogène et sont
 identiques ou différents et représentent un radical
 fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle de 1 à 8 atomes de
 carbone, alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone, nitro ou
 25 trifluorométhyle;

(d) un phényle substitué par trihalo dans le-
 quel halo représente un radical chloro, bromo, iodo ou
 fluoro;

30

(e) un α -naphthyle de la formule :



00015

5 dans laquelle R₇ est substitué, dans chacun des noyaux
 et représente de l'hydrogène, un alkyle de 1 à 8 ato-
 mes de carbone inclusivement, y compris ses formes iso-
 mères, un alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone inclusive-
 ment, y compris ses formes isomères, du fluoro, du chlo-
 ro, de l'iodo, du bromo ou du nitro;

- (f) le 2-furyle;
- (g) le 3-pyridyle;
- (h) le 2-pyridyle; et
- 10 (i) le 2-pyrazyle,

ou bien un sel de ce composé, en association avec un
 support pharmaceutique, à un être humain ou à un animal.

15 35. Procédé suivant la revendication 34, caracté-
 risé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-
 5-iodo-6-(3-bromophényl)-4-pyrimidinol.

36. Procédé suivant la revendication 34, caracté-
 risé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-
 5-bromo-6-(3-fluorophényl)-4-pyrimidinol.

20 37. Procédé suivant la revendication 34, caracté-
 risé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-
 5-bromo-6-(3-éthoxyéthylphényl)-4-pyrimidinol.

38. Procédé suivant la revendication 34, caracté-
 risé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-
 5-bromo-6-(2-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol.

25 39. Procédé suivant la revendication 34, caracté-
 risé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-
 5-chloro-6-(2-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol.

30 40. Procédé suivant la revendication 34, caracté-
 risé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-
 5-iodo-6-(2-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol.

41. Procédé suivant la revendication 34, caracté-
 risé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-
 5-bromo-6-(3-chlorophényl)-4-pyrimidinol.

42. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-(3-chlorophényl)-4-pyrimidinol.

5 43. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-chloro-6-(3-chlorophényl)-4-pyrimidinol.

44. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-chloro-6-(2-fluorophényl)-4-pyrimidinol.

10 45. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-chloro-6-(3-fluorophényl)-4-pyrimidinol.

46. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-(2-fluorophényl)-4-pyrimidinol.

15 47. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-(3-fluorophényl)-4-pyrimidinol.

20 48. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-phényl-4-pyrimidinol.

49. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-chloro-6-phényl-4-pyrimidinol.

25 50. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-phényl-4-pyrimidinol.

30 51. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-chloro-6-(3-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol.

52. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-(3-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol.

53. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-(3-méthoxyphényl)-4-pyrimidinol.

5 54. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-(2-pyridyl)-4-pyrimidinol.

55. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-(3,4-dichlorophényl)-4-pyrimidinol.

10 56. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-(α -naphtyl)-4-pyrimidinol.

57. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-chloro-6-(3-nitrophényl)-4-pyrimidinol.

58. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-(3-nitrophényl)-4-pyrimidinol.

20 59. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-iodo-6-(3-trifluorométhylphényl)-4-pyrimidinol.

60. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-éthyl-6-phényl-4-pyrimidinol.

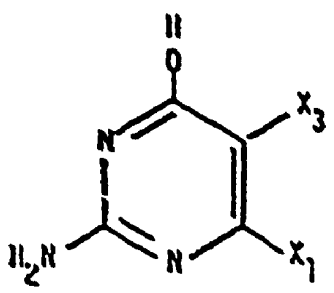
25 61. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-bromo-6-(3,5-diméthoxyphényl)-4-pyrimidinol.

62. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est constitué par le 2-amino-5-chloro-6-(3-propyloxyphényl)-4-pyrimidinol.

30

63. Composé répondant à la formule :

5



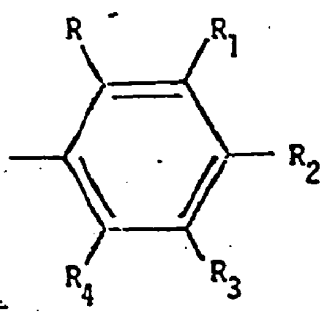
10

dans laquelle X_3 est égal à X , X_4 ou X_5 , où X_4 représente un radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, et X_5 représente un radical mono-, di- ou trihalométhyle, mono-, di- ou trifluoroéthyle, ou perfluoropropyle, et où X représente un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, le 2-propynyle ou le 2-propényle, et X_1 est un radical choisi parmi le groupe de radicaux suivants:

15

- (a) du phényle;
- (b) un phényle monosubstitué de la formule:

20



25

dans laquelle l'un des groupes R , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ne représente pas de l'hydrogène et où R ou R_4 représente un alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, un alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, ou bien un radical fluoro, chloro, bromo, iodo ou nitro, R_1 ou R_3 représente un radical fluoro, chloro, bromo, iodo, nitro ou trifluorométhyle, un radical alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses for-

30

mes isomères, un radical alcoxyéthoxy dans lequel l'alcoxy comprend de 1 à 5 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, ou bien un groupe de la formule:

5

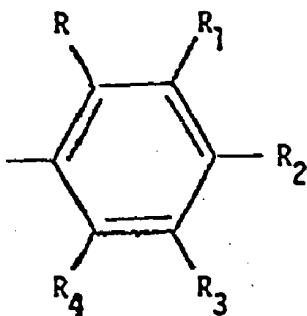


dans laquelle R_5 et R_6 sont identiques ou différents et représentent un alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, du benzyle, ou lorsqu'ils sont considérés ensemble avec $-N$, ils représentent un groupe cycloalkylamino saturé $-N$ \bigcirc C_n , dans lequel n est égal à 3, 4, 5 ou 6, ou bien un groupe cycloalkylamino substitué par dialkyle, dans lequel

15 chaque alkyle comprend de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement, y compris les formes isomères, et R_2 représente un radical chloro, fluoro, bromo, iodo, ou alkyle de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement;

(c) un phényle disubstitué de la formule:

20



25

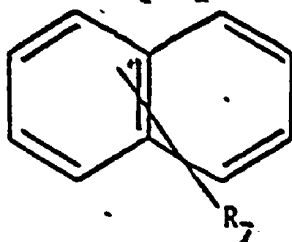
dans laquelle deux groupes quelconques des groupes R, R₁, R₂, R₃ et R₄ ne représentent pas de l'hydrogène et sont identiques ou différents et représentent un radical fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, al-

30

coxy de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement , y compris ses formes isomères , nitro ou trifluorométhyle :

(d) un phényle substitué par trihalo dans lequel halo représente un radical chloro, bromo, iodo ou trifluoro :

(e) un α -naphthyle de la formule :



dans laquelle R_7 est substitué sur chacun des noyaux et représente de l'hydrogène , un alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement , y compris ses formes isomères , un alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères , du fluoro, du chloro, de l'iodo, du bromo ou du nitro ;

(f) le 2-furyle;

(g) le 3-pyridyle;

(h) le 2-pyridyle; et

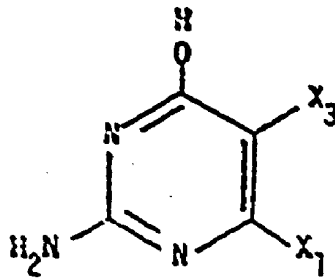
(i) le 2-pyrazyle; ou bien un sel de ce composé, lorsqu'il est utilisé pour induire la production d'interférons , pour empêcher le rejet de greffes de peau ou traiter et prévenir les maladies suivantes: infections virales, hypogammaglobulinémie acquise ou congénitale , cancer, infections bactériennes , infections parasitaires, et anémie aplastique.

64. Le 2-amino-5-bromo-6-phényl-4-pyrimidinol ou un sel de ce composé , lorsqu'il est utilisé pour induire la production d'interférons , pour empêcher le rejet de greffes de peau ou pour traiter ou prévenir les maladies suivantes: infections virales, hypogammaglobulinémie acquise ou congénitale , cancer , infections bactériennes, infections parasitaires , et anémie aplas-

tique .

65. Composition médicinale pour induire la production d'interférons , pour empêcher le rejet de greffes de peau ou pour traiter ou prévenir les maladies suivantes: infections virales , hypogammaglobulinémie acquise ou congénitale , cancer, infections bactériennes, infections parasitaires et anémie aplastique , caractérisé en ce qu'elle comprend un composé de la formule :

10



15

dans laquelle X₃ est égal à X, X₄ ou X₅ ,où X₄ représente un radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, et X₅ représente un radical mono-, di- ou trihalométhyle, mono-, di-ou trifluoroéthyle ; ou perfluoropropyle, et où X représente un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement , y compris ses formes isomères , le 2-propynyle ou le 2-propényle, et X₁ est un radical choisi parmi le groupe de radicaux suivants:

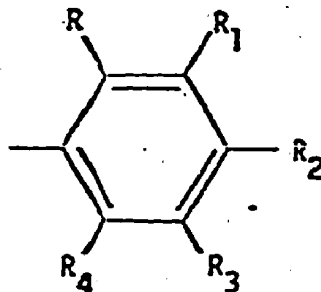
20

(a) du phényle, pour autant que lorsque X₃ représente un radical bromo ou X, X₁ ne représentent pas du phényle;

25

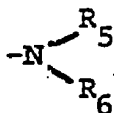
(b) un phényle monosubstitué de la formule :



30



dans laquelle l'un des groupements R , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ne représente pas de l'hydrogène et où R ou R_4 représente un alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, un alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, ou bien un radical fluoro, chloro, bromo, iodo ou nitro, R_1 ou R_3 représente un radical fluoro, chloro, bromo, iodo, nitro ou trifluorométhyle, un alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, un alcoxyéthoxy dans lequel l'alcoxy comprend de 1 à 5 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, ou bien un groupe de la formule:

15

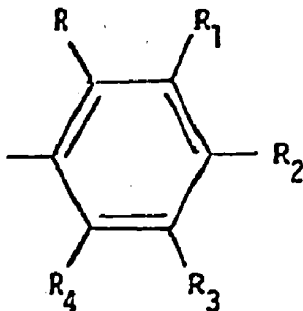


dans laquelle R_5 et R_6 sont identiques ou différents et représentent un alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, ou bien lorsqu'ils sont considérés ensemble avec $-N$ , ils représentent un groupe cycloalkylamino saturé $-N$ , dans lequel n est égal à 3, 4, 5 ou 6, ou bien un groupe cycloalkylamino substitué par dialkyle, dans lequel chaque alkyle comprend de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, et R_2 représente un radical chloro, fluoro, bromo, iodo ou alkyle de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement ;

25

(c) un phényle disubstitué de la formule :

30

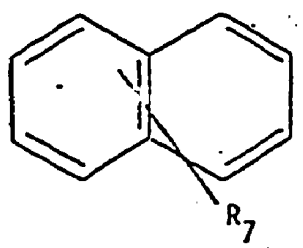


0003

dans laquelle deux groupes quelconques des groupes R, R₁, R₂, R₃ et R₄ ne représentent pas de l'hydrogène et sont identiques ou différents et représentent un radical fluoro, chloro, bromo, iodo, alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, nitro ou trifluorométhyle;

(d) un phényle substitué par trihalo, dans lequel halo représente un radical chloro, bromo, iodo ou fluoro ;

(e) un α -naphtyle de la formule :



dans laquelle R₇ est substitué dans chacun des noyaux et représente de l'hydrogène, un alkyle de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, un alcoxy de 1 à 8 atomes de carbone inclusivement, y compris ses formes isomères, ou bien un radical fluoro, chloro, iodo, bromo ou nitro, pour autant que lorsque X₃ représente X, X₁ ne représente pas un α -naphtyle;

(f) le 2-furyle;

(g) le 3-pyridyle;

(h) le 2-pyridyle; et

(i) le 2-pyrazyle, pour autant que lorsque X₃ représente X, le 2-propynyle ou le 2-propényle, X₁ ne représente pas le 2-furyle, le 3-pyridyle, le 2-pyridyle ou le 2-pyrazyle; ou bien un sel de ce composé.

66. Composés de 6-aryl pyrimidine, leur préparation et leur utilisation, tels que décrits ci-dessus, notamment dans les exemples donnés.

Bruxelles, le 19 mars 1950
 P.Pon. de THE UPJOHN COMPANY
 P.Pon. du Bureau GEVERS, société anonyme

A large, stylized handwritten signature or scribble in black ink, located at the bottom of the page below the typed text.