

Brevet N° **85354** GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
 du **9 mai 1984**
 Titre délivré : **21 MARS 1985**



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: BRISTOL-MYERS COMPANY, 345 Park Avenue, à (1)
 NEW-YORK, N.Y. 10154, Etats-Unis d'Amérique, représentée
 par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de man- (2)
 dataire

dépose(nt) ce neuf mai 1900 quatre-vingt-quatre (3)
 à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
 "1-Pyrimidinyloxy-3-hétarylalkylamino-2-propanols, leur (4)
préparation et leurs utilisations".

2. la délégation de pouvoir, datée de NEW-YORK le 4 mai 1984

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. // planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
 le 9 mai 1984

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
voir au verso (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) brevet déposée(s) en/(7) aux Etats-Unis d'Amérique
 le 9 mai 1983 (No. 493.124) (8)

au nom de s inventeurs (9)

domicile
élit(élient) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, bld. Royal (10)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
 annexes susmentionnées, avec ajournement de cette délivrance à 6 mois. (11)

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
 Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

9 mai 1984

à 15 heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes,
 p. d.

- John E. LAWSON, 6711 Hogue Road, à EVANSVILLE, Indiana 47712,
Etats-Unis d'Amérique
- William L. MATIER, 1214 Parliament Court, à LIBERTYVILLE, Illinois,
Etats-Unis d'Amérique
- Herbert R. ROTH, 8401 Holly Court, à EVANSVILLE, Indiana 47710,
Etats-Unis d'Amérique

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / du modèle / d'utilité /

En/ Aux ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Du 9 mai 1983

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

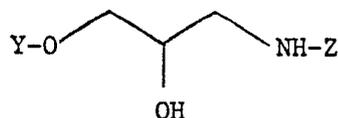
au nom de.: BRISTOL-MYERS COMPANY

pour: "1-Pyrimidinyloxy-3-hétarylalkylamino-2-propanols, leur
préparation et leurs utilisations".

1-PYRIMIDINYLOXY-3-HETARYLALKYLAMINO-2-PROPANOLS, LEUR PREPARATION
ET LEURS UTILISATIONS

La présente invention concerne des composés hétérocycliques de la
5 série de la pyrimidine et les médicaments biologiquement efficaces et
traitement médicaux employant ces composés.

Il existe un art antérieur extrêmement important concernant les
composés de la série de la 3-(aryloxy)-2-hydroxypropylamine qui possè-
dent une activité de blocage du récepteur adrénergique et/ou des pro-
10 priétés vasodilatatrices et qui sont utiles dans le traitement des
maladies cardio-vasculaires. Ces composés ont à titre d'exemple une
structure telle que celle du propranolol, qui est sous l'angle chimique
le 1-isopropylamino-3-(1-naphtoxy)-2-propanol. Le propranolol et quelques
naphtoxypropanolamines qui lui sont apparentés sont le sujet du brevet
15 des Etats-Unis d'Amérique n° 3 337 628 publié le 22 août 1967. De nom-
breux brevets ultérieurs ont été accordés couvrant les éthers carboxy-
liques dans lesquels d'autres cycles aromatiques ou systèmes hétérocyc-
cliques remplacent le groupe naphtoxy du propranolol. De nombreuses va-
riations ont aussi été décrites pour le substituant amino du radical de
20 la propanolamine. Les brevets de référence qui sont mentionnés ci-dessous
décrivent généralement des agents cardiovasculaires possédant la
structure générique suivante (1):



(1)

dans laquelle:

- Y représente un radical aryle ou un hetaryle, substitué ou non
substitué; et,
30 Z représente un radical alkyle, alkylphényle ou alkylhetaryle.

Matier et Coll., dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique numéro 4 321 398 du 23 mars 1982, décrit des composés dans lesquels Y est un radical phényle substitué et Z représente un radical alkylthiényle ou alkylbenzothiényle.

5 On attire aussi l'attention sur la demande n° 414 748 déposée par Kreighbaum, le 3 septembre 1982, qui décrit des composés dans lesquels Y est un système pyridinique substitué et Z représente un radical alkylindolye.

10 Frei et Coll., demande de brevet Sud-Africain n° 741 070, déposée le 20 février 1973, décrit des composés dans lesquels Y représente un système cyclique pyrimidinique, soit non substitué, soit substitué par un groupe choisi dans une longue liste de substituants possibles. Z, dans cette série de composés, peut représenter un alkyle ou un alkylphényle. Aucun substituant hydrazine ou hydrozone sur le cycle de la
15 pyrimidine n'est décrit dans cette demande.

Jaeggi et Coll., brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 139 623 du 13 février 1979, décrit aussi les composés dans lesquels Y représente un cycle de pyrimidine substitué mais Z représente un alkoxyphényle ou une alkoxy-pyrimidine.

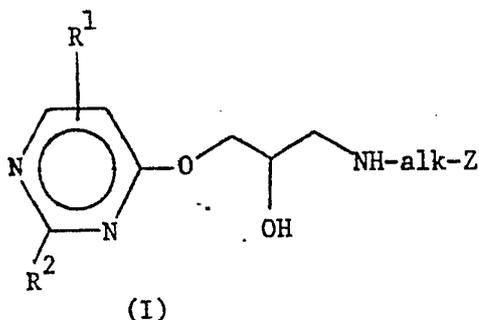
20 Wasson et Coll., dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique 4 042 586 du 16 août 1977 et 4 193 995 du 18 mars 1980, décrit des composés dans lesquels Z représente un radical alkyle, alkylphényle ou alkylindolye mais Y représente un système du cycle pyrazinique.

De même, Dorigotti et Coll., brevet des Etats-Unis d'Amérique
25 3 324 788 du 13 avril 1982, décrit des composés dans lesquels Z représente un radical alkyle, cycloalkyle ou alkylphényle mais où Y représente un système du cycle pyridazinique substitué par l'hydrozone.

Ces brevets de référence peuvent se distinguer de la présente invention sur la base d'une ou de plusieurs des caractéristiques distinctives
30 suivantes. Les composés de la présente invention:

- (1) sont constitués d'un composant structurel du cycle de la propoxy-pyrimidine,
- (2) comportent un cycle pyrimidinique qui est de façon optimum substitué en position 2 par un radical hydrazino ou
35 hydrazono,
- (3) et Z peut y représenter un alkylthiényle, alkylbenzothiényle, alkylbenzofuranyl ou alkylbenzimidazolyle en plus de l'alkylindolye, alkylphényle et alkyle.

La présente invention concerne une série d'agents cardiovascu-
 laires ayant des activités vasodilatatrices et des activités de blocage
 bêta-adrénergique qui les rendent utiles comme agents anti-hypertension.
 L'invention comprend les composés de formule générale I et leurs sels
 5 d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.



Dans la formule structurelle précédente:

- 15 R^1 peut représenter un radical alkyle en C_1 à C_6 , un groupe amino, acylamino, cyano, halogène ou hydrogène;
- R^2 peut représenter un groupe amino, acylamine, halogène, hydrazino, hydrazono, hydrogène ou phényle;
- alk représente un alkylène en C_1 à C_6 , à chaîne droite ou à chaîne ramifiée; et
- 20 Z est choisi dans le groupe constitué par hydrogène, phényle, indolyle, thiényle, benzothiényle, benzofurannyle et benzimidazolyle.

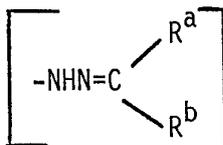
Il y a deux groupes de composés préférés. Dans le premier groupe (IA), R^2 représente seulement un hydrazino ou hydrazono tandis que dans le second groupe (IB), R^2 représente un hydrogène, un halogène ou un groupe
 25 amino, acylamino en C_1 à C_4 , ou cyano et Z représente seulement un groupe indolyle, thiényle, benzothiényle, benzofurannyle ou benzimidazolyle.

L'invention comprend des composés ayant la formule structurelle précédente I et leurs sels d'addition d'acides.

30 Dans la formule I, R^1 peut représenter un radical alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone, à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, ou un groupe amino, acylamino en C_{1-4} , cyano, halogène ou hydrogène.

De préférence, R^1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle en C_{1-4} et plus particulièrement un atome de brome. R^2 peut représenter un amino, acylamino en C_{1-4} , halogène, hydrazino, hydrazono, hydrogène ou phényle, les groupes hydrazino et hydrazono étant de
 35 préférence employés.

Les substituants hydrazono ont la structure générale:



5 R^a et R^b étant identiques ou différents et représentant des radicaux alkyle en C_{1-3} ou phényle.

Dans la formule I, alk représente un groupe alkylène contenant de 1 à 6 atomes de carbone, à chaîne droite ou ramifiée et représente de préférence le t-butylène. Z est choisi dans le groupe constitué par hydrogène, 10 phényle, indole, thiénylène, benzothiénylène, benzofurannyle et benzimidazolyle. Pour les composés préférés, Z représente un phényle, indolyle, thiénylène ou benzothiénylène.

Il y a deux groupes préférés (IA et IB) des composés selon l'invention. Ces groupes diffèrent en ce qu'en IA, R^2 représente soit un 15 hydrazino ou un hydrazono, tandis qu'en IB, R^2 représente un hydrogène, amino, acylamino en C_{1-4} , cyano ou halogène et Z est limité à: indole, thiophène, benzothiophène, benzofuranne et benzimidazole.

Pour une utilisation dans le domaine médical, les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables (c'est-à-dire ceux dans lesquels 20 l'anion ne contribue pas de façon significative à la toxicité ou à l'activité pharmacologique du cation organique) sont ceux que l'on préfère. Les sels d'addition d'acides sont obtenus soit par réaction d'une base organique de structure I avec un acide organique ou inorganique, de 25 préférence par contact par solution, ou par l'une quelconque des méthodes standards décrites en détail dans la littérature et disponibles à tout praticien connaissant l'état de la technique. Des acides organiques utilisables sont par exemple des acides carboxyliques tels que acide maléique, acide acétique, acide tartrique, acide propionique, acide fumarique, acide iséthionique, acide succinique, acide pamoïque, acide 30 cyclamique, acide pivalique et analogues; des acides minéraux utilisables sont par exemples les acides halohydriques, tels que HCl, HBr, HI; l'acide sulfurique; l'acide phosphorique; et analogues.

Il faut aussi comprendre que tous les procédés selon la présente invention comprennent toutes les formes isomères optiques, c'est-à-dire 35 des mélanges d'énantiomères, par exemple les modifications racémiques aussi bien que les énantiomères et diastéréomères individuels. Les isomères optiques individuels de la classe des composés de la propanolamine

dont les composés de la présente invention sont des membres, ont été obtenus le plus généralement par l'une des quatre méthodes de base.

Ces méthodes sont:

- 5 1) la recristallisation fractionnée de dérivés de sels d'acides chiraux;
- 2) la dérivatisation par un réactif organique chiral, la résolution et la régénération du composé original sous une forme optiquement active;
- 10 3) la synthèse de l'isomère optique unique en utilisant des intermédiaires chiraux; et
- 4) la chromatographie sur colonne en utilisant des phases stationnaires chirales.

L'application de ces diverses méthodes est bien connue aux praticiens connaissant l'état de la technique.

- 15 L'essai biologique des composés selon l'invention de formule I sur les animaux démontre qu'ils possèdent des propriétés vasodilatatrices puissantes en même temps qu'à divers degrés, des propriétés de blocage de récepteur bêta et une activité sympathomimétique intrinsèque. Les membres préférés ont une combinaison particulièrement souhaitable de ces
- 20 actions précédentes et des effets pharmacologiques secondaires ou un manque de ceux-ci, qui convient particulièrement pour les indications cardiovasculaires spécifiques, par exemple leur utilisation comme agents antihypertenseurs. L'utilité des composés de formule I peut se démontrer sur différents modèles créés sur animaux, y compris l'antagonisme de
- 25 l'isoprotérénol dans le chien anesthésié traité par voie intraveineuse (action adrénergique du récepteur bêta), l'hypertension spontanée et l'hypertension par le sel DOCA du rat (action antihypertensive), le modèle créé sur le rat d'un blocage de ganglion maintenu par l'angiotensine (action vasodilatatrice) et sur divers autres animaux et modèles de
- 30 laboratoire (cf. Deitchman et Coll., Journal Pharmacological Methods, 3, 311-321 (1980)).

- Pour l'utilisation en tant qu'agents hypertenseurs, vasodilatateurs et/ou agents de blocage bêta-adrénergique, les procédés thérapeutiques selon la présente invention comprennent l'administration systé-
- 35 mique, aussi bien par voie orale que parentérale d'une quantité efficace non toxique d'un composé de formule I ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. Par "quantité efficace", on

doit entendre une dose qui exerce l'activité pharmacologique désirée, telle que les actions exposées ci-dessus, sans effets secondaires toxiques indus lorsqu'on l'administre à un mammifère qui a besoin d'un tel traitement. La dose varie selon le sujet et la voie d'administration choisie, la dose semblant la plus convenable étant d'environ 0,1 mcg à 100 mg/kg de poids du corps pour un composé de formule I ou un sel d'addition d'acide d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, procurant généralement l'effet thérapeutique recherché.

La structure de base (I) des composés selon la présente invention peut être obtenue par tout procédé général convenable. Ce procédé implique le couplage d'une pyrimidine ayant un substituant X (IV) avec un propanol à substituant W convenable ou un intermédiaire de propanol naissant (III) suivi par une hydrolyse et/ou un aminolyse, le cas échéant, avec le composé de formule I à substituant amino.

Dans la présente description et dans les revendications auxquelles elle donne lieu, Me signifie groupe méthyle.

Dans le procédé général, tel qu'illustré page 7 ci-dessous:

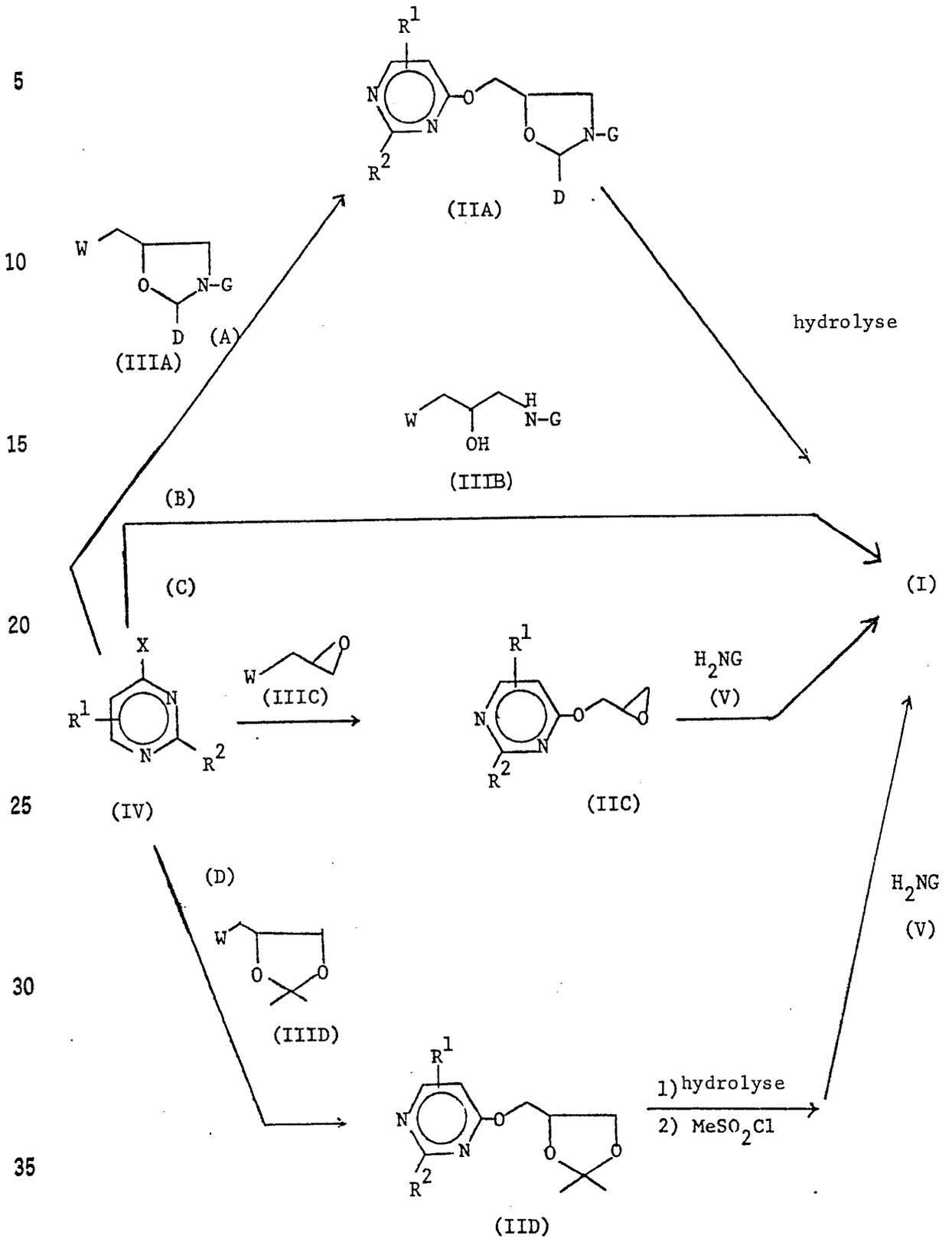
- D représente un hydrogène ou de préférence un phényle;
- G est le radical (-alk-Z);
- X représente un hydroxyle ou un halogène, de préférence le chlore;
- W représente un halogène, de préférence le chlore lorsque X représente un hydroxyle et il représente un hydroxyle lorsque X est un halogène.

Généralement, le réactif portant un hydroxyle est initialement converti en anion oxyde avec une base forte avant la réaction avec l'intermédiaire portant un halogène.

Ce procédé emploie les méthodes connues de l'art antérieur pour la préparation de 1-(amino substitué)-3-hétéaryloxy-2-propanols tels que décrits dans les brevets et publications cités au début de la présente description. De façon fondamentale, le procédé implique la réaction de la pyrimidine substituée de façon appropriée avec soit:

- (A) un 3-(oxazolidine-5-yl-à substituant G) méthanol (ou halogénure de méthyle) pour donner IIA, suivie ensuite d'une hydrolyse; ou
- (B) un aminopropanediol à substituant G (ou halopropanol) de formule IIIB; ou
- (C) le glycidol pour donner IIC, suivie d'une amination par H_2NG ; ou
- (D) le cétal cyclique pour donner IID, suivie d'une hydrolyse, de l'activation de l'hydroxy terminal et de l'amidolyse de H_2NG .

Procédé général



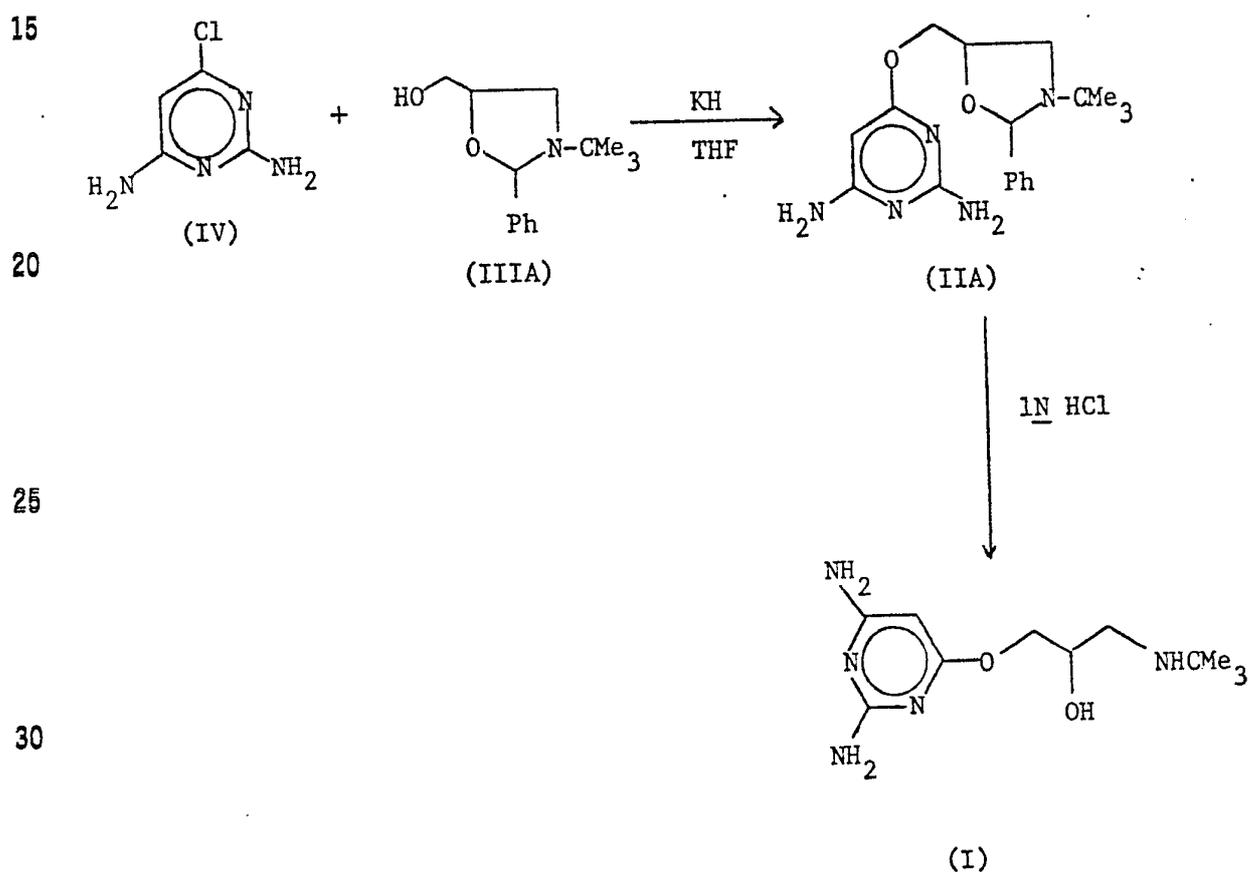
La méthode B est employée de préférence dans le procédé ci-dessus.

Les étapes d'hydrolyse dans le procédé général ci-dessus sont habituellement mises en oeuvre avec un acide minéral dilué, à concentration de 0,1 N à 1 N à des températures d'environ 20-100°C. Les réactions d'amination du procédé général peuvent être mises en oeuvre par chauffage d'une

amine de formule H_2NG avec un époxy éther (IIC) ou un propanediol (de IID) soit pur, soit en présence d'un solvant réactionnel organique inerte. Aucun catalyseur ou agent de condensation n'est nécessaire. Les températures de réaction convenables vont de 60 à 200°C environ.

Pour une meilleure compréhension des voies constituant le procédé général, les voies A-D sont décrites ci-dessous avec plus de détail, et le procédé étant illustré par des exemples donnés à titre non limitatif

Voie A



Ce schéma est mis en oeuvre en faisant réagir la chloropyrimidine (V) avec le sel de potassium de 3-(1,1-diméthyléthyl)-2-phényl-5-oxazolidine-méthanol (IIIA) et ensuite par hydrolyse acide de IIA pour donner le produit de structure I correspondante.

Voie B

5

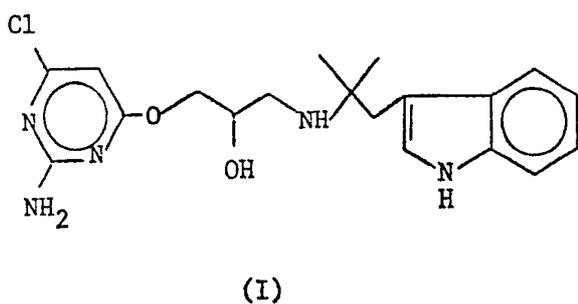
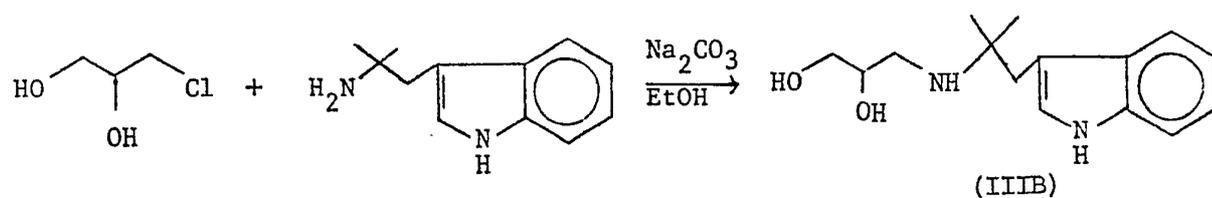
10

15

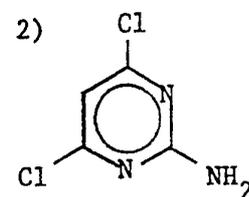
20

25

30



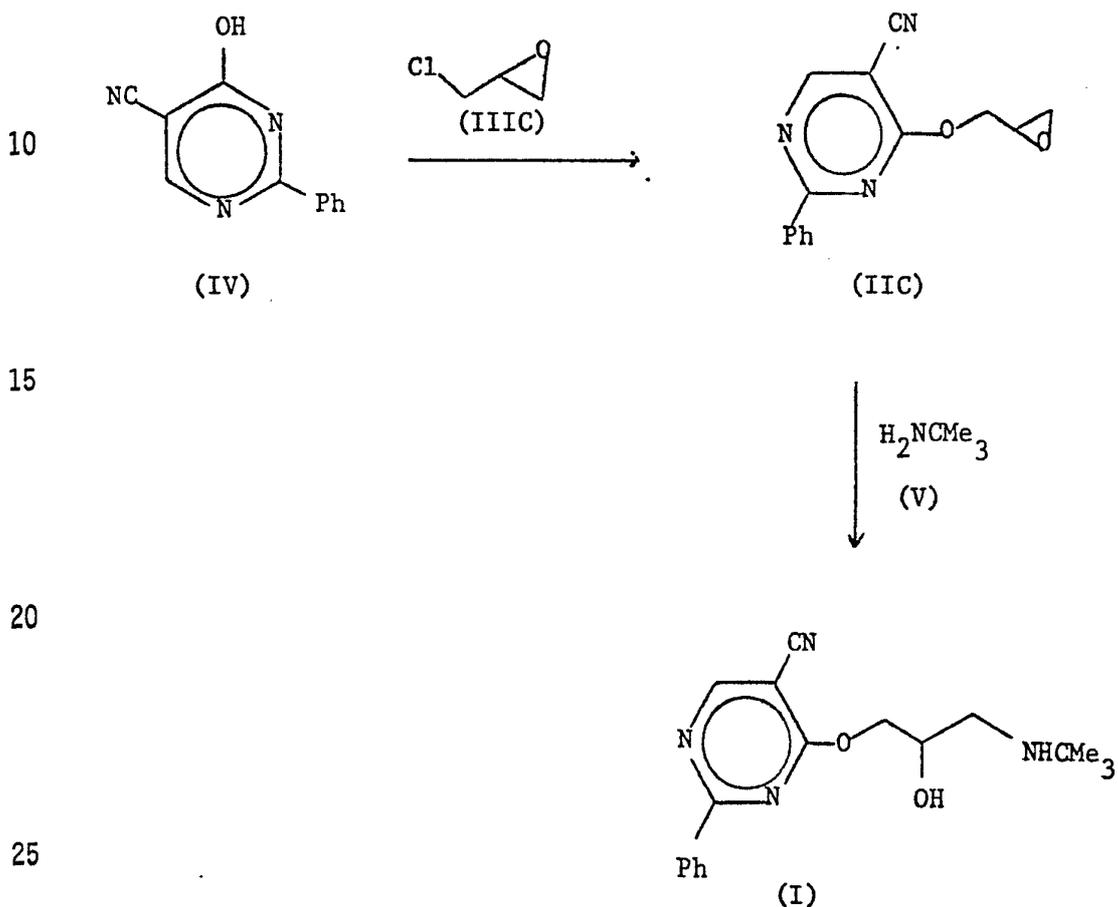
1) base



Dans la voie B, on traite le chloropropanediol par une amine appropriée (V) dans l'éthanol. L'anion de l'aminopropanediol résultant (IIIB) préparé en utilisant une base forte telle que hydrure de sodium ou *t*-butoxyde de potassium est mis en réaction avec une chloropyrimidine choisie, ce qui donne au produit de structure I.

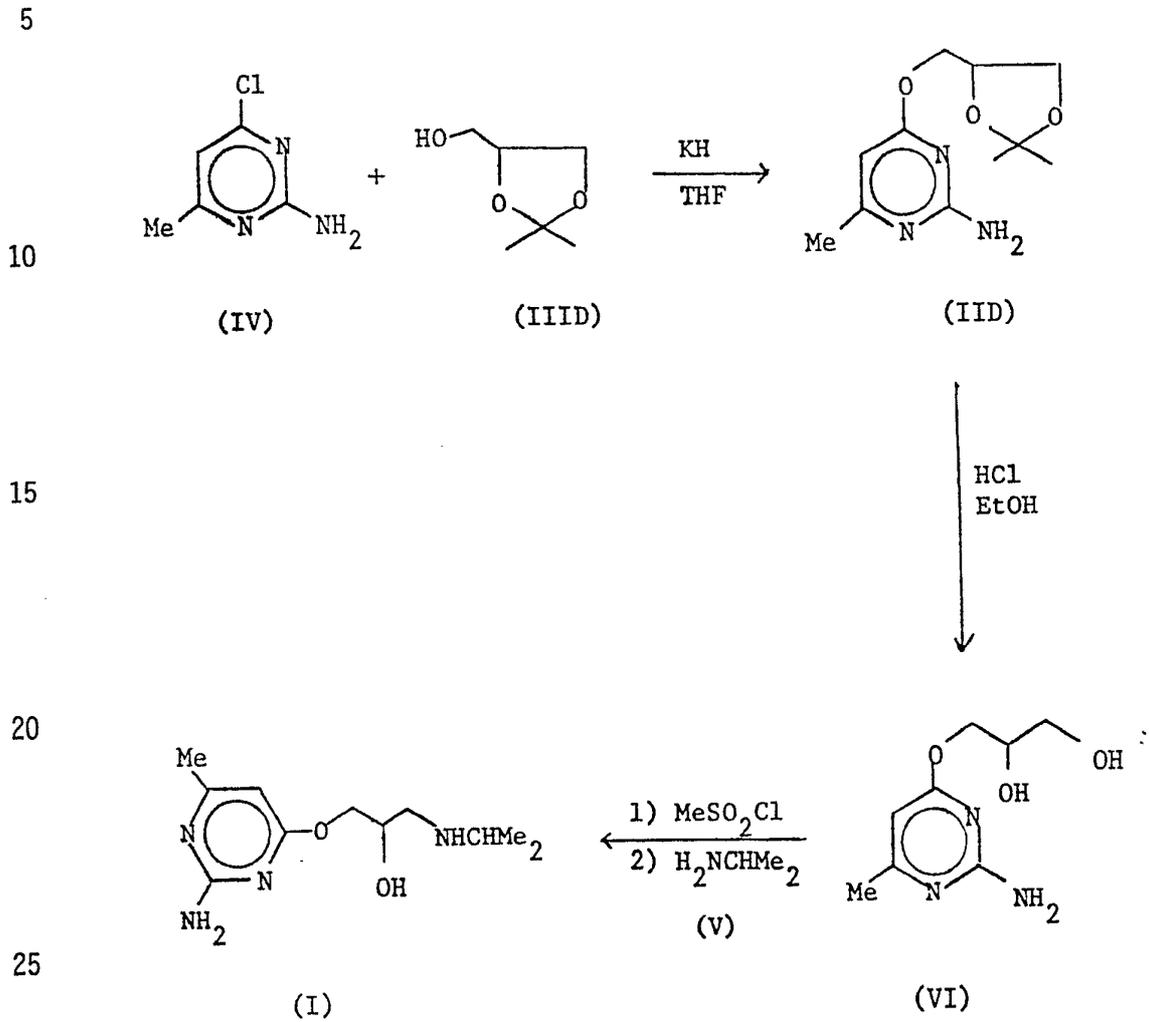
Voie C

5



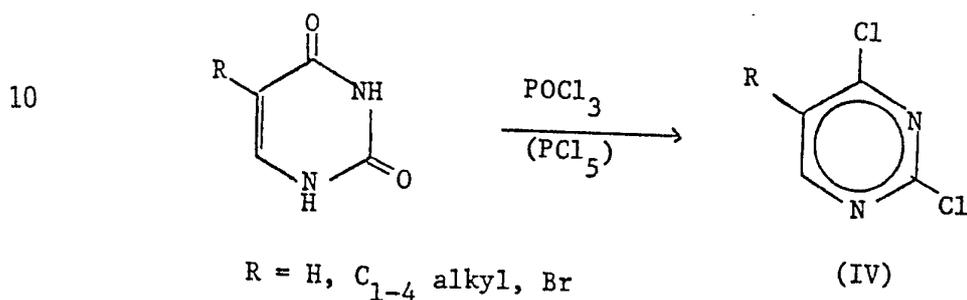
35

Pour illustrer la voie C, on procède à l'alkylation du 4-hydroxy-2-phényl-5-pyrimidinecarbonitrile avec l'épichlorhydrine (IIIC) et l'intermédiaire époxy qui en résulte (IIC) est aminé avec la *t*-butylamine (V) pour donner le produit de formule structurale I.

Voie D

La voie D implique la formation de l'anion de solcétal (IIID) et
 35 ensuite le couplage avec une chloropyrimidine (IV). La hydrolyse acide
 du pyrimidinyloxcétal (IID) donne le pyrimidinyloxypropanediol (VI)
 correspondant. Après l'activation du groupe hydroxy terminal, une amina-
 tion avec V donne le produit de structure I.

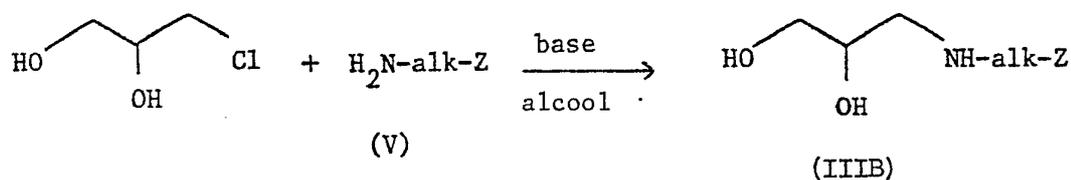
Les intermédiaires chimiques utilisés dans les synthèses ci-dessus sont disponibles dans le commerce ou on peut les préparer en utilisant des méthodes standards pour la préparation telles que celles indiquées dans la littérature. Par exemple, les uracils peuvent être chlorés de façon commode (cf. Mulvey et Coll., J. Heterocycl. Chem., 10, 79 (1973); Koppel et Coll., J. Org. Chem., 27, 181 (1962) tels que représentés.



15

Les alkylaminopropanols hétérocycliques intermédiaires (IIIB) qui sont utilisés dans la voie de synthèse B que l'on préfère, se préparent de façon commode en faisant réagir une alkylamine hétérocyclique substituée de façon appropriée avec le 3-chloro-1,2-propanediol dans l'alcool à reflux contenant du carbonate de sodium. Ce procédé est illustré par la réaction représentée ci-dessous qui est essentiellement la première étape de la voie B. Dans ce schéma de réaction, alk et Z sont tels que définis dans la formule I.

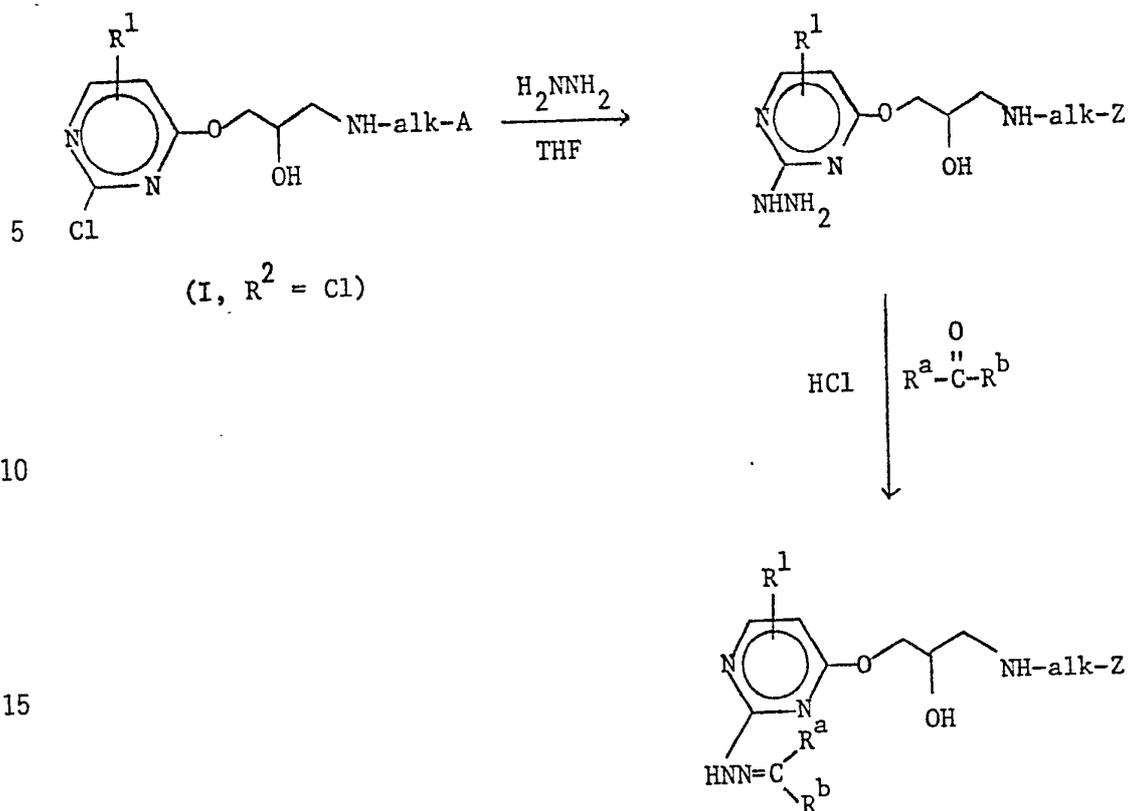
25



30

Les composés contenant hydrazino et hydrazono de formule structurale I sont obtenus à partir de composés de formule I contenant un substituant chloro sur le radical du cycle de la pyrimidine. Ces conversions sont illustrées dans le schéma suivant:

35

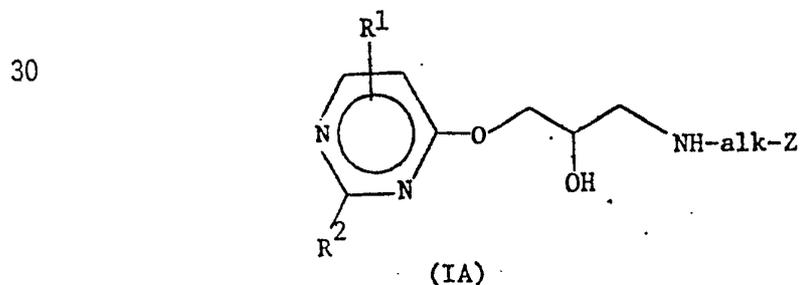


20 De même, les composés de formule I dans lesquels R¹ ou R² représente un amino, peuvent être convertis en analogues acylamine correspondant par une acylation simple du groupe amino.

En résumé, c'est également un aspect de la présente invention que de préparer les deux groupes préférés (IA et IB) des composés selon
 25 l'invention par les procédés ci-dessous, les étapes a - d correspondant aux voies A - D du procédé général discuté ci-dessus.

Préparation du composé IA

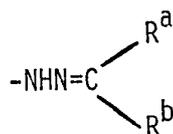
Pour la préparation du composé de formule IA:



dans laquelle:

R¹ représente un hydrogène; alkyle en C₁-C₆, amino, acylamino en C₁-C₄, cyano ou halogène;

R^2 représente $-NHNH_2$ ou



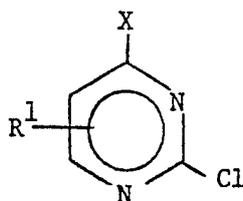
5 R^a et R^b étant identiques ou différents, et représentant un alkyle en C_{1-3} ou un phényle; alk représente un alkylène en C_{1-6} à chaîne soit droite, soit ramifiée; et

10 Z est choisi dans le groupe constitué par hydrogène, phényle, indole, thiophène, benzothiophène, benzofuranne ou benzimidazole;

le procédé consiste en l'utilisation initiale de l'une des variantes suivantes (1a-d) commençant avec un composé de chloropyrimidine de structure IV, $R^2=Cl$ et se terminant avec un composé intermédiaire de structure I, R^2 représentant Cl. Les quatre variations de la méthode 15 indiquées par a-d ci-dessus représentent des voies de synthèse éventuelles qui peuvent être choisies comme étape initiale du procédé. Le procédé est complété soit par introduction du groupe hydrazine dans l'étape 2, si c'est le produit hydrazine que l'on désire, ou avec la formation d'hydrazone (étape 3), si c'est un produit hydrazone que l'on désire. 20 Le procédé total consiste (les étapes a-d correspondant aux voies A-D décrites ci-dessus):

1. à faire réagir un composé de 2-chloropyrimidine de structure IV,

25



(IV)

30

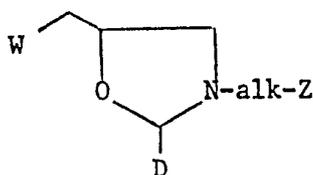
dans laquelle:

R^1 représente un hydrogène, alkyle en C_{1-6} , amino, acylamine en C_{1-4} , cyano ou halogène; et

X représente un hydroxyle ou un halogène;

a) avec une oxazolidine de structure IIIA,

35



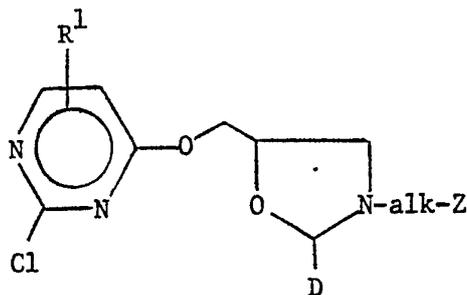
(IIIA)

dans laquelle:

D représente un hydrogène ou de préférence un phényle;
-alk et Z sont les mêmes que définis ci-dessus; et

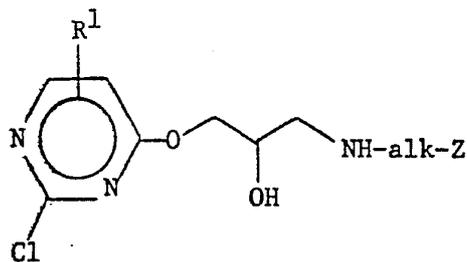
W représente un halogène, de préférence le chlore,
lorsque X représente un hydroxyle; et W représente un
hydroxyle lorsque X représente un halogène;

pour donner le composé intermédiaire de structure IIA,



(IIA)

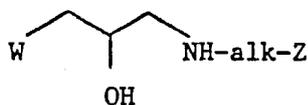
R^1 , D, alk et Z correspondant à IIIA tel que défini ci-dessus. L'hydrolyse de IIA donne le composé intermédiaire I



(I: $R^2 = Cl$)

à utiliser dans l'étape 2.

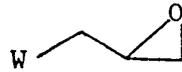
b) avec un aminopropanediol (ou halopropanol) de structure IIIB,



(IIIB)

dans laquelle W, alk et Z sont tels que définis ci-dessus,
(cette voie donnant le composé intermédiaire I: $R=Cl$, directement); ou

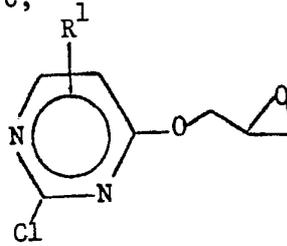
c) avec le glycidol (IIIC),



(IIIC)

5

W étant tel que défini ci-dessus, pour donner le composé intermédiaire IIC,

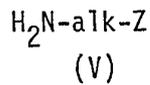


(IIC)

10

R¹ étant tel que défini ci-dessus, (amination de IIC avec V)

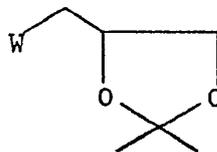
15



dans laquelle Alk et Z sont tels que définis ci-dessus, ce qui donne l'intermédiaire I: R²=Cl, ou

d) avec le solcétal (IIID)

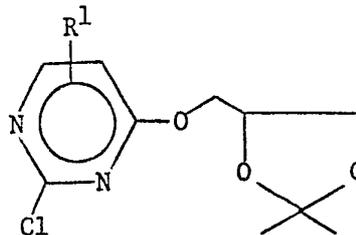
20



(IIID)

25

dans laquelle W est tel que défini ci-dessus, pour donner IID,

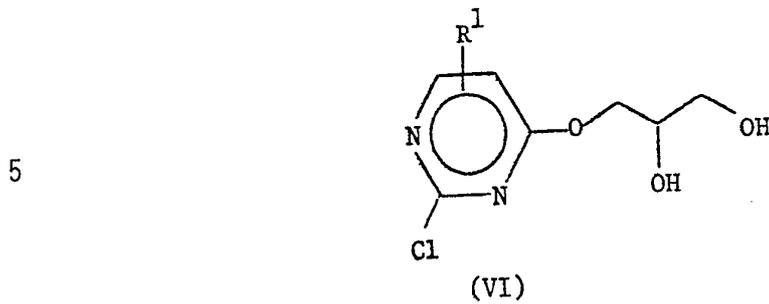


(IID)

30

dans lequel R¹ est tel que défini ci-dessus, et ensuite par hydrolyse, ce qui donne le pyrimidinyloxypropanediol VI,

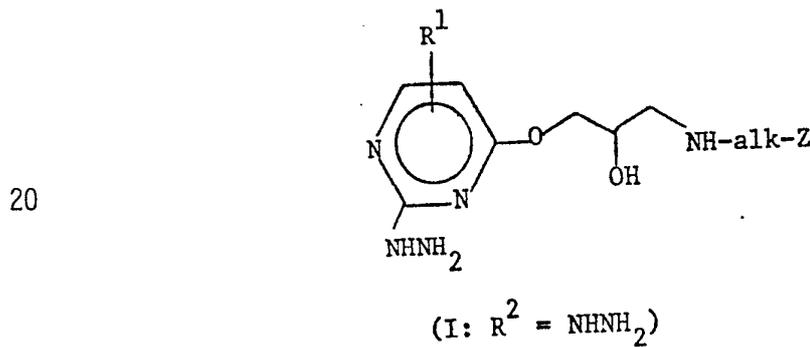
35



R^1 étant tel que défini ci-dessus.

10 Le traitement de VI avec le chlorure de méthanesulfonyle pour activer le groupe hydroxy terminal permet une amination facile avec V pour donner I: $R^2 = Cl$.

15 2. On traite le composé intermédiaire de formule I, préparé dans l'étape 1, avec l'hydrazine pour donner l'analogue 2-hydrazino de structure I

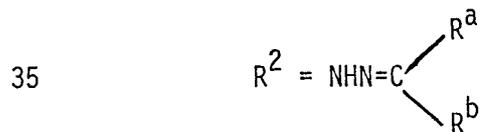


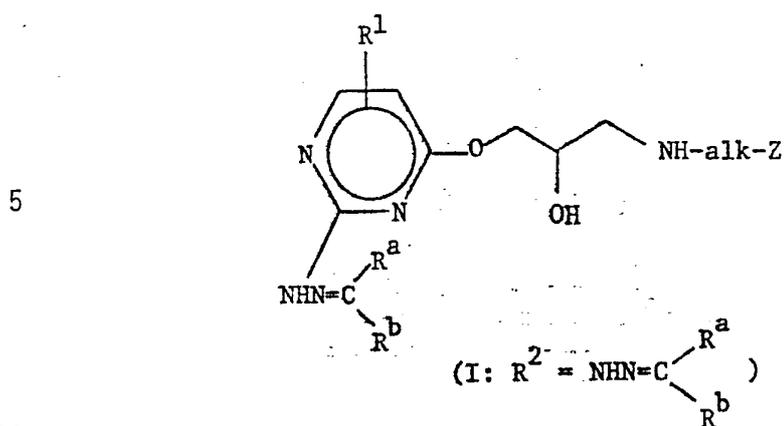
25

3. Si le produit final désiré est un dérivé de l'hydrazone, alors le dérivé de l'hydrazine obtenu dans l'étape 2 est traité avec un composé carbonyle approprié VII



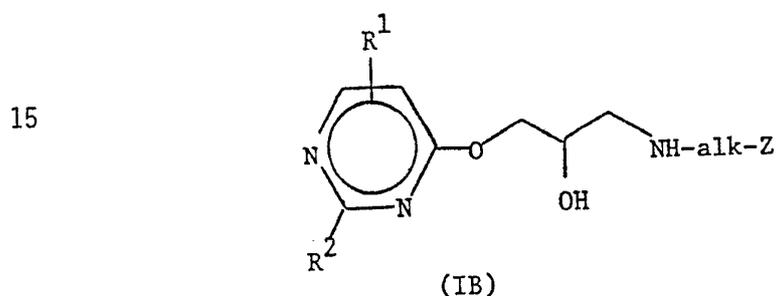
R^a et R^b étant les mêmes que définis ci-dessus, dans des conditions acides pour obtenir le produit de structure I:





Préparation du composé IB

Pour la préparation d'un composé de formule IB



dans laquelle:

R^1 représente un hydrogène, un alkyle en C_{1-6} , amino, acylamino en C_{1-4} , cyano ou halogène;

R^2 représente un hydrogène, amino, acylamine en C_{1-4} , halogène ou phényle;

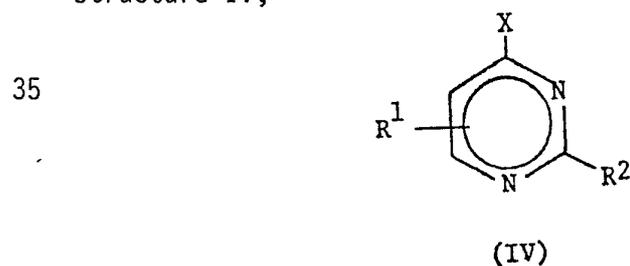
25 alk représente un alkylène en C_{1-6} soit à chaîne droite, soit à chaîne ramifiée; et

Z est choisi dans le groupe constitué par indole, thiophène, benzo-thiophène, benzofuranne et benzimidazole;

le procédé comprend le choix et l'utilisation de l'une des variations
30 suivantes (a-d) (correspondant à A-D décrit ci-dessus).

Le procédé de synthèse de IB consiste:

A faire réagir une matière de départ à base de pyrimidine de structure IV,



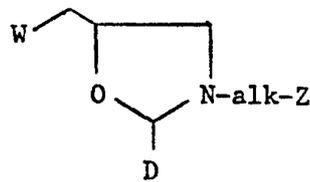
dans laquelle:

R^1 et R^2 sont les mêmes que définis ci-dessus pour IB; et

X représente un hydroxyle ou un halogène;

a) avec une oxazolidine de structure IIIA,

5



(IIIA)

10

dans laquelle:

D représente un hydrogène ou de préférence un phényle;

alk et Z sont les mêmes que définis ci-dessus pour IB; et

W représente un halogène, de préférence un chlore lorsque X

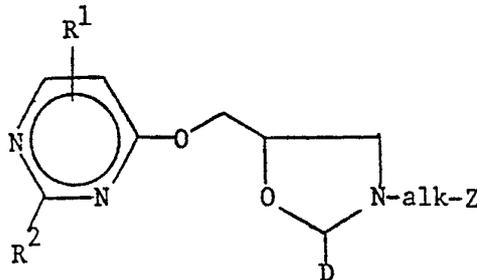
15

représente un hydroxyle et W représente un hydroxyle lorsque

X représente un halogène;

pour donner le composé intermédiaire de structure IIA,

20



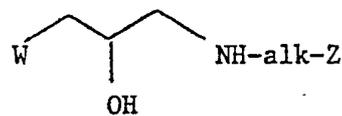
(IIA)

25

R^1 , R^2 , D, alk et Z étant les mêmes que définis ci-dessus, (hydrolyse de IIA donnant le composé IB), ou

b) avec un aminopropanediol (ou halopropanolamine) de formule IIIB,

30



(IIIB)

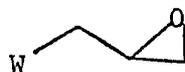
dans laquelle:

W, alk et Z sont tels que définis ci-dessus,

pour donner le produit IB désiré; ou

35

c) avec le glycidol (IIIC),

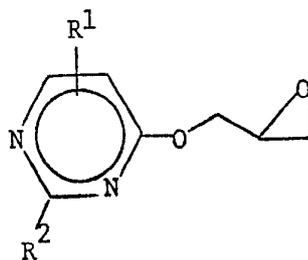


(IIIC)

dans laquelle:

W est tel que défini ci-dessus pour donner IIC,

5

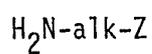


(IIC)

dans laquelle:

10

R^1 et R^2 sont tels que définis ci-dessus,
(amination de IIC avec V),



(V)

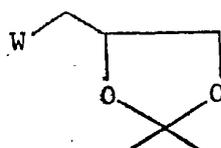
dans laquelle:

15

alk et Z sont tels que définis ci-dessus,
(donnant IB), ou

d) avec le solcétal (IIID),

20



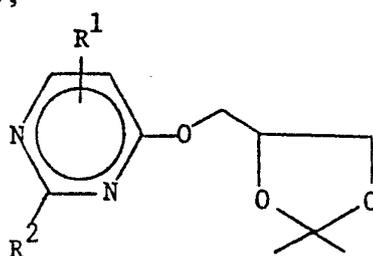
(IIID)

dans laquelle:

25

W est tel que défini ci-dessus,
pour donner IID,

30

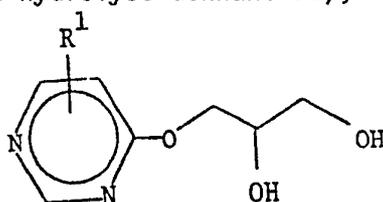


(IID)

dans laquelle:

35

R^1 et R^2 sont tels que définis ci-dessus,
(fini par une hydrolyse donnant VI),



(VI)

dans laquelle:

R^1 et R^2 sont tels que définis ci-dessus.

Le traitement de VI avec du chlorure de méthanesulfonyle active le groupe hydroxy terminal, ce qui permet une aminolyse facile par V pour donner IB.

Les composés de la présente invention peuvent être formulés selon la pratique pharmaceutique classique pour donner des compositions pharmaceutiques sous forme de dosage unitaire, comprenant par exemple cachets, capsules, poudres, granulés, émulsions, suspensions et analogues. Les préparations solides contiennent les ingrédients actifs en mélange avec des excipients pharmaceutiques non toxiques tels que des diluants inertes, par exemple carbonate de calcium, carbonate de sodium, lactose, phosphate de calcium ou phosphate de sodium; des agents de granulation et de désintégration, par exemple maïs, amidon ou acide alginique; des agents de liaison, par exemple amidon, gélatine ou acacia; et des agents de lubrification, par exemple stéarate de magnésium, acide stéarique ou talc. Les pastilles peuvent être non revêtues ou elles peuvent être revêtues par des techniques connues de façon à éviter la désintégration ou l'absorption dans la voie gastro-intestinale et procurer ainsi une action se maintenant sur une période plus longue. Des préparations liquides convenant à l'administration parentérale comprennent des solutions, suspensions ou émulsions des composés de formule I. Les suspensions aqueuses sous forme de dosage pharmaceutique des composés selon la formule I contiennent l'ingrédient actif en mélange avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques non toxiques connus pour convenir dans la fabrication des suspensions aqueuses. Des excipients convenables sont par exemple des agents de suspension, tels que carboxyméthylcellulose de sodium, méthylcellulose, hydroxypropyl-méthylcellulose, alginate de sodium, polyvinylpyrrolidone, gomme adragante et gomme acacia. Des agents mouillants convenables sont des phosphatides existants à l'état naturel, par exemple lécithine, stéarate de polyoxyéthylène.

Les suspensions non aqueuses peuvent être formulées par mise en suspension de l'ingrédient actif dans l'huile végétale, par exemple huile d'olive, huile de sésame ou huile de noix de coco, ou dans une huile minérale, par exemple paraffine liquide. Les suspensions peuvent contenir un agent épaississant tel que cire d'abeille, paraffine dure ou alcool acétylique. Des agents adoucissants et des parfums, généralement

utilisés dans les compositions pharmaceutiques peuvent aussi être compris, tels que: saccharine, cyclamate de sodium, sucre et caramel pour procurer une préparation orale ayant un meilleur goût. Les compositions peuvent aussi contenir d'autres agents absorbants, des agents de stabilisation, des agents mouillants et des tampons.

Description de modes de réalisation spécifiques

Les composés qui constituent la présente invention, leurs méthodes de préparation et leurs actions biologiques apparaîtront plus en détail en considérant les exemples suivants et les revendications jointes, qui sont donnés simplement pour illustrer l'invention et ne doivent pas être interprétés comme limitant la portée ou le cadre de l'invention. Dans les exemples suivants, utilisés pour illustrer les procédés de synthèse précédents, les températures sont exprimés en degrés celsius et les points de fusion ne sont pas corrigés. Les caractéristiques spectrales de résonance magnétique nucléaire (RMN) se rapportent aux dérives chimiques (δ) exprimés en parties par million (ppm) vis-à-vis du tétraméthylsilane (TMS) servant de standard de référence. La zone relative indiquée pour les diverses dérives dans les données spectrales de RMN-H correspondent aux nombres d'atomes d'hydrogène d'un type fonctionnel particulier dans la molécule. La nature des dérives quant à leur multiplicité est indiquée sous forme de singulet large (BS), singulet (s), multiplet (m) ou doublet (d). Les abréviations employées sont: DMSO- d_6 (deutéro-diméthylsulfoxyde), $CDCl_3$ (deutéro-chloroforme) et par ailleurs, elles sont classiques. Les descriptions spectrales infrarouges (IR) ne comprennent que des longueurs d'ondes d'absorption (cm^{-1}) ayant la valeur d'identification d'un groupe fonctionnel. Les déterminations IR ont été effectuées en utilisant le bromure de potassium (KBr) comme diluant. Les analyses élémentaires sont indiquées en % en poids.

Synthèse des intermédiaires

30 A. Intermédiaires de formule $H_2N-alk-Z$

EXEMPLE 1

α,α -diméthyl- β -(thiényl)éthaneamine

Un mélange d'une émulsion dans l'huile à 57% d'hydrure de sodium (3,1 g, 0,07 mole), tétrahydrofurane (68 ml) et diisopropylamine (6,87 g, 0,07 mole) est agité sous atmosphère d'azote pendant qu'on ajoute goutte à goutte de l'acide isobutyrique (5,98 g, 0,07 mole). On chauffe le mélange à reflux pendant 15 minutes pour achever la formation du sel. Après refroidissement à 0°C, une solution de n-butyllithium dans

l'hexane (42 ml de solution 1,6 molaire, 0,07 mole) est ajoutée par petite portion tandis que l'on maintient la température en-dessous de 10°C. La solution trouble qui en résulte est maintenue à 0°C pendant 15 minutes et ensuite on réchauffe à 30-35°C pendant 30 minutes. Après 5 nouveau refroidissement à 0°C, on ajoute goutte à goutte du 2-chlorométhylthiophène (9 g, 0,07 mole) sur une période de 15-20 minutes, tout en maintenant la température entre 0 et 5°C. Le mélange est maintenu à 0°C pendant 30 minutes, dans l'intervalle de 30° à 35°C pendant 1 heure et est ensuite refroidi à 15°C. De l'eau (90 ml) est ajoutée goutte à 10 goutte et on sépare la couche aqueuse. La phase organique est lavée avec un mélange d'eau (50 ml) et d'éther (75 ml). Les extraits aqueux sont rassemblés, on lave à l'éther et ensuite on acidifie avec HCl concentré. Le produit huileux est extrait à l'éther et les extraits étherés rassemblés sont séchés (MgSO₄). L'élimination de l'éther sous vide donne 15 11,4 g (91%) d'acide 2,2-diméthyl-3-(2-thiényl)propanoïque suffisamment pur pour être utilisé.

Une solution d'acide 2,2-diméthyl-3-(2-thiényl)propanoïque (11,2 g, 0,06 mole), diphénylphosphorylazide (16,7 g, 0,06 mole) (Aldrich Chemical Company) et de triéthylamine (6,14 g, 0,06 mole) dans 20 le t-butanol (100 ml) est chauffée à reflux pendant 5 heures. On verse la solution dans de l'eau (300 ml) et le produit brut est extrait avec de l'éther. Les extraits combinés sont lavés avec de la saumure, séchés (MgSO₄) et évaporés, ce qui donne 11,9 g d'huile. Cette huile est ajoutée à un mélange d'éthylèneglycol (50 ml), H₂O (20 gouttes) et KOH 25 (10 g). Le mélange est chauffé à reflux pendant 5 heures, refroidi à 25°C, dilué avec H₂O (300 ml) et acidifié à pH 1 avec HCl concentré. La matière insoluble dans l'acide est enlevé par lavage à l'éther. La solution aqueuse est ensuite rendue basique avec une solution de NaOH à 50% et le produit est extrait à l'éther. Les extraits étherés sont rassem- 30 blés, lavés avec de la saumure, séchés (MgSO₄) et concentrés sous vide pour donner 6,9 g de produit (74%). Le spectre RMN est cohérent avec la structure de ce composé intermédiaire.

EXEMPLE 2

α,α -diméthyl- β -(3-benzo{b}thiényl)éthaneamine

35 De l'acide 2,2-diméthyl-3-(3-benzo{b}thiényl)propanoïque est obtenu avec un rendement brut de 82% à partir de 3-(chlorométhyl)benzo{b}thiophène en utilisant le mode opératoire de préparation de l'intermédiaire thiényle correspondant tel que décrit dans le premier

paragraphe de l'exemple 1. L'huile visqueuse jaune ainsi obtenue présente un spectre RMN cohérent avec la structure assignée et elle est suffisamment pure pour qu'on puisse l'utiliser. Une chromatographie en couche mince sur des plaques de silice donne $R_f = 0,7$ (acétate d'éthyle).

En employant cet intermédiaire d'acide propanoïque benzothiényle dans un mode opératoire de synthèse analogue à celui du second paragraphe de l'exemple 1, on obtient, avec un rendement de 71%, le produit d'éthaneamine brut ayant un spectre de RMN cohérent avec la structure assignée et suffisamment pur pour être utilisé. Une chromatographie en couche mince sur plaques de silice donne $R_f = 0,6$ (CHCl_3 , NH_3).

EXEMPLE 3

1,1-diméthyl-2-(1H-benzimidazol-2-yl)éthylamine

Une solution de *o*-phénylènediamine (5,4 g, 0,05 mole) et d'acide 2,2-diméthylsuccinique (7,5 g, 0,05 mole) dans 50 ml d'HCl 4,8N est traitée à reflux sans condenseur jusqu'à ce que le volume total soit réduit à environ 20 ml. Une évaporation à 100° et 40 Torr donne une pâte verte qui est reprise dans 100 ml d' H_2O et que l'on rend alcaline (pH 9) avec NaOH à 20%. Le mélange est filtré en enlevant la matière goudronneuse et le filtrat jaune clair est concentré, refroidi et le pH est ajusté à environ 6 par addition d'acide acétique. Un solide jaune clair se précipite et on l'isole par filtration et on le sèche à l'air, ce qui donne 9 g d'acide α, α -diméthyl-1H-2-benzimidazolepropanoïque, point de fusion 223-226°C (dec.). La recristallisation dans un mélange acétonitrile-méthyléthylcétone-méthanol (30-30-40) donne 6,7 g (61%) d'aiguilles incolores, point de fusion 266-267°C (dec.).

Une solution contenant 11,2 g de cet acide benzimidazolepropanoïque (0,05 mole), du diphénylphosphorylazide (14,0 g, 0,05 mole) et de la triéthylamine (5,0 g, 0,05 mole) dans 100 ml de *t*-butanol, est chauffée à reflux pendant 10 heures. La matière volatile est évaporée à 100°C et 30 Torr et le résidu est dilué avec un mélange éthanol-chlorure de méthylène. La filtration du mélange refroidi procure un total de 6,5 g de 3,4-dihydro-3,3-diméthylpyrimido{1,6-a}benzimidazol-1(2H)-one sous forme de solide blanc, point de fusion 205-210°C. Ce produit peut être purifié par précipitation dans une solution acide en utilisant du NaOH à 20%, ce qui donne des flocons blancs, point de fusion 211-215°C.

Une solution de 0,5 g de cette urée cyclique (0,0023 mole) et 1,0 g de KOH à 35% (0,22 mole) dans de l'éthanol à 95% (20 ml) est

chauffée à reflux pendant 8 heures, ce après quoi on fait bouillir le mélange presque à siccité en enlevant le condenseur. 5 ml d'alcool isopropylique et 20 ml d'eau sont ajoutés et on fait bouillir le mélange presque à siccité de nouveau. La masse cristalline obtenue par refroidissement du résidu est séparée sur un entonnoir de buchner, ce qui donne 0,4 g de produit brut, point de fusion 209-214°C. La recristallisation dans l'alcool isopropylique donne 250 mg de produit ayant un point de fusion de 209-211°C.

EXEMPLE 4

10 2-(2-amino-2-méthylpropyl)indole

Une solution d'acide indol-2-carboxylique (10,0 g, 0,06 mole) et de chlorure de thionyle (20,0 g, 0,17 mole) dans 130 ml d'éther sec est agitée pendant 12 à 18 heures, à la température ambiante, sous une atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est filtré et le filtrat est concentré en un résidu huileux que l'on reprend dans 150 ml d'éther sec. Cette solution étherée est traitée avec 80 ml de diméthylamine dans 90 ml d'éther. L'éther est éliminé par concentration sous vide et le résidu est cristallisé dans l'alcool isopropylique. Le solide est isolé par filtration, ce qui donne 4,0 g (34%) du produit, 2-indolyl-amide, point de fusion 181-183°C.

L'indolyl-amide est dissous dans 100 ml de tétrahydrofurane et la solution qui en résulte est ajoutée goutte à goutte à une suspension agitée constituée de 3 g d'hydrure d'aluminium-lithium dans 50 ml de tétrahydrofurane sous une atmosphère d'azote. Après traitement à reflux pendant 2 heures, le mélange réactionnel est refroidi et décomposé avec une petite quantité d'eau et une solution diluée d'hydroxyde de sodium. Le mélange qui en résulte est filtré et le filtrat est concentré en une huile résiduaire qui est reprise dans l'éthanol et traitée avec un léger excès de sulfate de diméthyle. La solution alcoolique qui en résulte est agitée à la température ambiante pendant 4 heures et ensuite concentrée sous vide à siccité, ce qui donne, sous forme de résidu, le sel quaternaire de triméthylamine.

Le sel quaternaire brut produit (3,0 g, 0,01 mole) est combiné avec NaOH (2,0 g de pastilles, 0,05 mole) et du 2-nitropropane (15 ml) et le mélange est chauffé à reflux sous atmosphère d'azote pendant 1 heure. Le mélange épais et foncé qui en résulte est refroidi, dilué avec de l'eau, acidifié à l'acide acétique à un pH d'environ 6 et il est

ensuite extrait à l'éther. Les extraits étherés sont combinés, lavés avec de l'éther, séchés ($MgSO_4$) et concentrés en un résidu foncé que l'on traite par chromatographie sur colonne de silice et dilués avec du chlorure de méthylène. L'élimination du chlorure de méthylène et la
 5 recristallisation du produit brut dans un mélange alcool isopropylique-eau donne 0,4 g de 2-(2-méthyl-2-nitropropyl)indole sous la forme d'un solide de couleur crème, point de fusion 102-103°C.

La réduction de ce produit nitré avec du nickel de Raney et de l'hydrazine dans l'éthanol donne l'indole alkylamine que l'on souhaite
 10 sous la forme de solide blanc, point de fusion 130-133°C.

Des intermédiaires supplémentaire de cette classe peuvent soit être obtenus dans le commerce, soit préparés dans des modes opératoires connus en soi dans la littérature (par exemple la 2-(3-indolyl)-1,1-diméthyléthylamine est préparée par la méthode de Snyder et coll., J.
 15 Am. Chem. Soc., 69, 3140 (1947)) à partir de 3-indolyl-méthyl-diméthylamine (gramine) et de 2-nitropropane, ce qui est suivi d'une réduction du 2-(3-indolyl)-1,1-diméthyl-nitroéthane qui en résulte; ou par modification des exemples de synthèse ci-dessus. Par utilisation appropriée de ces modes opératoires, on peut préparer des intermédiaires dans lesquels
 20 Z représente le benzofuranne ou des isomères de position du thiophène et du benzothiophène.

B. Intermédiaires de formule II

La classe d'intermédiaires désignés II peut être préparée selon les méthodes indiquées dans la littérature ou en suivant le mode opératoire décrit dans les exemples suivants. Des variations de structure de
 25 ces intermédiaires peuvent être obtenues en faisant les modifications appropriées qui seront évidentes à l'homme de l'art.

EXEMPLE 5

(IIA) 5-((2,4-diamino-6-pyrimidinyl)oxy)-3-(1,1-diméthyléthyl)-
 30 2-phényloxazolidine

Du 3-(1,1-diméthyléthyl)-2-phényl-5-oxazolidinéméthanol (8,2 g, 0,035 mole) préparé selon la méthode décrite dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 998 825 du 21 décembre 1976 de Sandoz Ltd., est dissous dans le tétrahydrofurane (60 ml) et il est traité goutte à
 35 goutte, sous azote, par de l'hydrure de potassium à 24% dans l'huile minérale (5,4 g, 0,032 mole). Après agitation à 25°C pendant 10 minutes, le mélange est chauffé à 45°C pendant 1 heure. On ajoute de la 2,4-diamino-6-chloropyrimidine (4,3 g, 0,03 mole) et le mélange est chauffé

dans une bombe de Parr en acier inox de 100 ml à 100-105°C pendant 18 heures. Après refroidissement, on recueille une gomme insoluble jaune. Le filtrat est concentré en une huile à partir de laquelle on isole trois récoltes de solide (point de fusion 92-105°C) par trituration avec CCl_4 et de l'éther.

EXEMPLE 6

Hydrate de (IIB) 3-[-2-(3-indolyl)-1,1-diméthyléthyl]amino]-1,2-propanediol

Un mélange de α, α -diméthyl- β -(3-indolyl)éthaneamine (10,0 g, 0,053 mole), Na_2CO_3 (11,3 g, 0,106 mole), 3-chloro-1,2-propanediol (7,0 g, 0,064 mole) et éthanol (250 ml) est agité pendant la nuit à reflux. Après refroidissement, le mélange est filtré et concentré sous vide. Le résidu est dissous dans l'acétate d'éthyle, décoloré (Darco G-60) et évaporé à un volume de 100 ml. La solution se dépose sous forme d'un solide blanc que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle, ce qui donne 7,7 g (55%), point de fusion 112-114°C.

EXEMPLE 7

(IIC) 5-bromo-2-chloro-4-(oxiranylméthoxy)pyrimidine

Une solution de glycidol (13,0 g, 0,175 mole) et de 5-bromo-2,3-dichloropyrimidine (40,0 g, 0,175 mole) dans du diméthylformamide, est ajoutée goutte à goutte à une suspension refroidie purgée à l'azote sous agitation d'hydrure de sodium (de 10,1 g, 0,21 mole, de NaH lavé pour être exempt d'huile minérale) dans du diméthylformamide (350 ml). A la suite de l'addition, le mélange réactionnel est versé dans un mélange eau-saumure 1/1 (4,5 l) et extrait à l'acétate d'éthyle (5 x 750 ml). Les extraits rassemblés sont lavés avec de l'eau et de la saumure, séchés (MgSO_4) et concentrés sous vide, ce qui donne 44,7 g d'une huile qui se solidifie. La trituration du produit brut dans un mélange alcool isopropylique-éther isopropylique donne 21,9 g (47%) de produit, point de fusion 69-73°C.

EXEMPLE 8

(IID) 2-amino-6-chloro-4-(2,3-dihydroxypropoxy)pyrimidine

Du solcétal (20,2 g, 0,152 mole) est ajouté goutte à goutte à une suspension d'hydrure de potassium à 24,3% dans l'huile (27,6 g, 0,167 mole) dans 500 ml de tétrahydrofurane sec. Après que le dégagement d'hydrogène soit achevé, on ajoute une solution de 2-amino-4,6-dichloropyrimidine (25 g, 0,152 mole) dans 500 ml de tétrahydrofurane. Le mélange

est traité à reflux pendant 18 heures et le tétrahydrofurane est ensuite enlevé sous vide et le résidu est extrait avec 600 ml de chloroforme. L'extrait est décoloré (Darco G-60) et ensuite filtré. Le refroidissement brusque du filtrat donne 24,3 g (61,4%) de 2-amino-6-chloro-4-
5 -[4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxalanyl)méthoxy]-pyrimidine, point de fusion 149-151°C.

Synthèse des produits

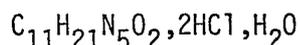
Méthode A

EXEMPLE 9

10 Hydrate de dihydrochlorhydrate de 1-((2,4-diamino-6-pyrimidinyl)-oxy)-3-(1,2-diméthyléthyl)amino]-2-propanol

L'intermédiaire d'oxazolidine (IIA, préparé dans l'exemple 5) est hydrolysé sous agitation avec 40 ml d'HCl 1N à 45-50°C pendant 1 heure. Après refroidissement, la solution est lavée avec de l'éther, on la rend
15 basique avec NaOH à 15% et on extrait à l'acétate d'éthyle. Les extraits sont séchés (K_2CO_3), concentrés sous vide, et le résidu est dissous dans l'acétone. La solution dans l'acétone est acidifiée avec de l'HCl éthanolique, concentrée et le résidu est recristallisé dans un mélange méthanol-éther isopropylique pour donner 1,4 g (32%), point de fusion
20 221-223°C (dec.).

A l'analyse, on constate que le produit obtenu présente la formule:



et on obtient les valeurs suivants:

25		C	H	N
	- calculées	38,16	7,28	20,23
	- trouvées	38,32	6,92	20,27

RMN (DMSO- d_6): 1,34 (9,s); 3,00 (2,m); 4,28 (3,m); 5,48 (1,s);
8,05 (4,bs); 8,78 (1,bs); 9,34 (1,bs).

30 IR (KBr): 785, 1130, 1235, 1380, 1440, 1465, 1550, 1650, 2800 et 2970 cm^{-1} .

Méthode B

EXEMPLE 10

35 Chlorhydrate de 1-((2-amino-6-chloro-4-pyrimidinyl)oxy)-3-[(3-indolyl)-1,1-(diméthyléthyl)amino]-2-propanol

De l'hydrate de 3-[2-(3-indolyl)-1,1-(diméthyléthyl)amino]-1,2-propanediol (IIB, 11,0 g, 0,042 mole) est ajouté à une solution de t-butoxyde de potassium (4,7 g, 0,042 mole) dans du tétrahydrofurane

sec (275 ml). Après que le mélange ait été agité à reflux pendant 1,5 heures, on ajoute goutte à goutte en 1 heure une solution de 2-amino-4,6-dichloropyrimidine (6,8 g, 0,042 mole) dans le tétrahydrofurane (220 ml). Le mélange réactionnel est agité à 25°C pendant 6 heures. On
 5 laisse séjourner pendant la nuit et on évapore à siccité. Le résidu est mis en bouillie dans un mélange acétate d'éthyle et eau, les couches organiques sont séchées ($MgSO_4$) et concentrées en un résidu caoutchouteux. Le résidu caoutchouteux est trituré dans l'acide chlorhydrique dilué chaud, filtré, on le rend basique avec une solution d'hydroxyde de sodium dilué et on extrait à l'acétate d'éthyle. Après séchage ($MgSO_4$),
 10 l'extrait à l'acétate d'éthyle est concentré sous vide, le résidu est dissous dans l'alcool isopropylique et acidifié avec HCl éthanolique. Le chlorhydrique précipité (7,0 g) est recristallisé deux fois dans un mélange méthanol-acétate d'éthyle, ce qui donne 4,9 g (27% de produit),
 15 point de fusion 192-195°C (dec.).

A l'analyse, on constate que le produit obtenu présente la formule:



et on obtient les valeurs suivants:

	C	H	N
- calculées	53,53	5,91	16,43
- trouvées	53,81	5,92	16,15

RMN (DMSO- d_6): 1,30 (6,s); 3,05 (4,m); 4,40 (3,m); 6,11 (1,bs);
 6,31 (1,s); 7,35 (7,m); 9,00 (1,bs); 9,51 (1,bs); 11,50 (1,bs).

25 IR (KBr): 750, 1145, 1250, 1330, 1430, 1560, 1580, 1625, 2800, 2980,
 3330 et 3400 cm^{-1} .

Méthode C

EXEMPLE 11

30 Chlorhydrate de 1-[(5-bromo-2-chloro-4-pyrimidinyl)oxy]-3-
 [[1,1-diméthyl-2-(3-benzothiényl)éthyl]amino]-2-propanol

Une solution de 1,2-diméthyl-2-(3-benzothiényl)éthaneamine (8,2 g, 0,04 mole) dans l'éthanol absolu (50 ml) est ajoutée goutte à goutte à une suspension agitée de 5-bromo-2-chloro-4-(oxyranylméthoxy)-pyrimidine (10,6 g, 0,04 mole) dans l'éthanol absolu (100 ml). Le mé-
 35 lange est agité à reflux pendant 3 heures et la solution qui en résulte est acidifiée avec HCl éthanolique. La recristallisation du produit brut dans un mélange éthanol-éther isopropylique donne 6,9 g (34%) de produit, point de fusion 212-213°C (dec.).

A l'analyse, on constate que le produit obtenu présente la formule:



et on obtient les valeurs suivants:

5	C	H	N
- calculées	44,95	4,37	8,28
- trouvées	44,73	4,33	8,15

RMN (DMSO-d₆): 1,31 (6,s); 3,42 (4,m); 4,54 (3,m); 6,05 (1,bs);
7,38 (2,m); 7,61 (1,s); 8,02 (2,m); 8,72 (1,s); 9,05 (1,bs);
10 9,65 (1,bs).

IR (KBr): 730, 765, 1188, 1220, 1335, 1360, 1435, 1557, 2800 et
2980 cm⁻¹.

EXEMPLE 12

Chlorhydrate de 4-{3-(1,1-diméthyléthyl)amino-2-hydroxypropoxy}-

15 2-phényl-5-pyrimidinecarbonitrile

Un mélange de 4-hydroxy-2-phényl-4-pyrimidinecarbonitrile (Nishigaki et coll., Chem. Pharm. Bull.; 18/5, 1003 (1970), 4,0 g, 0,02 mole) et d'épichlorhydrine (40,0 g, 0,44 mole) est agité à 130-140°C pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est concentré en une
20 huile et la portion solide dans le toluène est reprise à siccité. De l'éthanol absolu (40 ml) et de la t-butylamine (40 ml) sont ajoutés au résidu et la solution est agitée à reflux pendant 6 heures. L'épichlorhydrine n'ayant pas réagi et l'éthanol sont enlevés par concentration sous vide. Du toluène est ajouté deux fois au résidu et éliminé sous
25 vide. De l'eau (100 ml) est ajoutée et le matériau insoluble est séparé par filtration. Le filtrat est rendu basique avec NaOH 1N et le précipité est dissous dans l'éther. Cette solution étherée est séchée (MgSO₄) et acidifiée avec HCl éthanolique, ce qui donne le sel de chlorhydrate en tant que produit. Deux recristallisations dans un mélange méthanol-
30 acétone donne 0,6 g (12%) de produit, point de fusion 191-193°C (dec.).

Méthode D

EXEMPLE 13

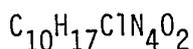
1-(2-amino-4-chloropyrimidine-6-yl)-oxy-3-{(1-méthyléthyl)amino}-
2-propanol

35 A une solution de 2-amino-6-chloro-4-{4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxalanyl)méthoxy}-pyrimidine (IID) exemple 8, 22 g) dans de l'éthanol à 95% (600 ml), on ajoute HCl concentré pour porter la solution à pH 1 (papier Hydrion B humidifié). La solution est chauffée à 60°C dans un bain d'eau

pendant 1,5 heure. Après refroidissement à 25°C, on ajoute une solution de NaOH à 20% pour neutraliser l'HCl et l'éthanol est éliminé sous vide. Le résidu est mis en bouillie dans H₂O (100 ml), le solide est filtré et recristallisé dans l'éthanol, ce qui donne 11,8 g (62,5%) de 2-amino-6-chloro-4-(2,3-dihydroxypropoxy)-pyrimidine, point de fusion 175-177°C.

Une portion de 10,7 g (0,049 mole) de 2-amino-6-chloro-4-(2,3-dihydroxypropoxy)pyrimidine est dissoute dans 50 ml de pyridine par chauffage. La solution de pyridine est refroidie au bain de glace et le chlorure de méthanesulfonyle (5,5 g, 0,049 mole) est ajouté goutte à goutte tout en maintenant à la température en-dessous de 10°C. La solution est maintenue en-dessous de 10°C pendant 15 minutes. On ajoute ensuite une solution d'isopropylamine (100 ml) et de l'éthanol absolu (100 ml). Après 18 heures à reflux, le solvant et l'amine en excès sont éliminés sous vide. De l'eau (approximativement 100 ml) est ajoutée au résidu, et ensuite on ajoute une solution de NaOH à 50% pour amener le pH à 11. Ce mélange basique est extrait à l'éther, les extraits étherés sont combinés et séchés (MgSO₄) et ensuite concentrés sous vide en une huile jaune partiellement cristallisée. La recristallisation de cette matière tout d'abord dans l'acétate d'éthyle et ensuite dans un mélange acétonitrile-alcool isopropylique donne 2,15 g (17%) de produit, point de fusion 166-168°C.

A l'analyse, on constate que le produit obtenu présente la formule:



et on obtient les valeurs suivants:

	C	H	N
- calculées	46,07	6,47	21,49
- trouvées	46,32	6,52	21,18

RMN (DMSO-d₆): 1,00 (6,d, 6,0 Hz); 2,66 (3,m); 3,88 (2,m); 4,29 (2,d, 5,9 Hz); 4,72 (1,bs); 6,25 (1,s); 7,21 (2,bs).

IR (KBr): 795, 1010, 1140, 1250, 1305, 1340, 1445, 1570, 1600, 1650 2980, 3200 et 3360 cm⁻¹.

Produits d'hydrazine/hydrazone

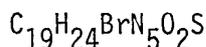
EXEMPLE 14

1-[(5-bromo-2-hydrazino-4-pyrimidinyl)oxy]-3-[[1,1-diméthyl-2-(3-benzothiényl)éthyl]amino]-2-propanol

De l'hydrazine (2,3 g, 0,071 mole) est ajouté goutte à goutte à

une suspension agitée de chlropyrimide substitué préparé dans l'exemple 11 (6,0 g, 0,12 mole) dans le tétrahydrofurane (60 ml). Le mélange est agité vigoureusement sous azote pendant 16 heures. De l'hydrazine en excès, sous la forme d'une couche de fond, est éliminée à la pipette et la solution de tétrahydrofurane constituant la couche supérieure est décolorée (Darco) et concentrée sous vide. L'huile résiduaire est dissoute dans l'alcool isopropylique et la cristallisation est induite par grattage des parois. La filtration donne 4,8 g (80%) de produit, point de fusion 141-143,5°C (déc.).

10 A l'analyse, on constate que le produit obtenu présente la formule:



et on obtient les valeurs suivants:

	C	H	N
15 - calculées	48,93	5,19	15,02
- trouvées	48,75	5,21	14,82

RMN (DMSO-d₆): 1,02 (6,s); 2,75 (2,m); 2,90 (2,s); 4,00 (4,m); 4,36 (2,d, 4,8 Hz); 4,91 (1,bs); 7,31 (2,m); 7,42 (1,s); 7,89 (2,m); 8,15 (1,s); 8,26 (1,bs).

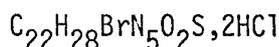
20 IR (KBr): 730, 765, 1235, 1285, 1425, 1580 et 2960 cm⁻¹.

EXEMPLE 15

Chlorhydrate de 1-[[5-bromo-2-(1-méthyléthylidénène)hydrazino]-4-pyrimidinyl]oxy]-3-[[1,1-diméthyl-2-(3-benzothiényl)éthyl]amino]-2-propanol

25 Le composé d'hydrazino pyrimidine préparé dans l'exemple 14 (1,6 g, 3,4 mmoles) est mis en suspension dans de l'alcool isopropylique (15 ml), acidifié avec de l'HCl éthanolique, et réchauffé tandis que l'on ajoute de l'acétone (3 ml). Le dichlorhydrate cristallin se sépare de la solution chaude. Le mélange est filtré, ce qui donne 1,9 g (94%) de produit analytiquement pur, point de fusion 197-199°C (déc.).

30 A l'analyse, on constate que le produit obtenu présente la formule:



et on obtient les valeurs suivantes:

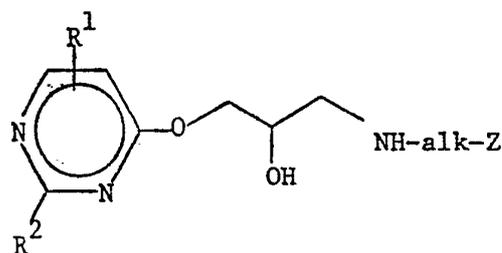
	C	H	N
35 - calculées	45,90	5,22	12,09
- trouvées	45,27	5,27	11,95

RMN (DMSO-d₆): 1,31 (6,s); 2,10 (6,s); 3,28 (2,m); 3,45 (2,m);
4,60 (3,m); 7,37 (2,m); 7,60 (1,s); 8,02 (2,m); 8,44 (1,s);
9,30 (1,bs); 9,95 (1,bs).

IR (KBr): 760, 1110, 1160, 1425, 1478, 1610, 1640, 2800 et 2980 cm⁻¹.

5 Des composés supplémentaires du produit I peuvent être préparés en utilisant les méthodes décrites dans les exemples précédents. Un résumé dans un tableau de quelques composés supplémentaires choisis de formule I apparaît dans le tableau 1.

10 TABLEAU 1
Pyrimidinyloxypropanolamines



20

Exem- ple n°	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>alk</u>	<u>Z</u>	<u>Point de fusion °C</u>	
16	6-Cl	NH ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	H	171-172	
17	6-Me	NH ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	H	202,5-204,5	
18	H	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂	H	128-143	
25	6-Br	CH ₃ C(O)NH	CHCH ₃ CH ₂	2-benzofurannyl	-	
20	5-Me	NHN=C(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	3-benzofurannyle	-	
21	H	NHNH ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	H	207-208 (dec)	
22	H	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂	3-indolyle	213-215	
30	23	H	NHNH ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	3-indolyle	141-146 (dec)
24	6-Me	NHNH ₂	CHCH ₃ CH ₂	2-indolyle	-	
25	6-Br	NHH=C(CH ₃)Ph	CHCH ₃ CH ₂	2-benzimidazolyle	-	
26	H	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂	2-thiényle	156,5-158,5	
35	27	H	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂	phényle	165-170
28	H	NHNH ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	phényle	117-120	
29	H	NHNH ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	2-thiényle	86-110	

	Exem- ple n°	R ¹	R ²	alk	Z	Point de fusion °C
	30	H	NHN=C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	2-thiényl	203-205 (dec)
5	31	H	NHN=C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	phényl	206-208 (dec)
	32	H	NHNH ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	3-benzothiényl	125-130
	33	6-Et	CH ₃ C(O)NH	CHCH ₃ CH ₂	2-benzothiényl	-
	34	H	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂	3-benzothiényl	208-209 (dec)
10	35	5-Br	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂	H	172-174
	36	5-Br	NHN=C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	H	200-202 (dec)
	37	5-Br	NHN=C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	2-thiényl	202-203,5(dec)
	38	H	NHN=C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	3-thiényl	188-190
15	39	5-Br	NHN=C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	3-thiényl	201,5-202,5(dec)
	40	5-CH ₃	NHN=C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	2-thiényl	208-209 (dec)
	41	5-CH ₃	NHN=C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	H	217-219
20	42	5-CH ₃	NHN=C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	phényl	202-203
	43	5-CH ₃	NHN=C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₂	3-thiényl	199-201
	44	6-CH ₃ C(O)NH	NHN=CCH ₃ Ph	CHCH ₃ CH ₂	2-indolyl	-

Evaluation biologique

25 Ces tests biologiques sont utilisés pour apprécier le profil anti-hypertenseur d'un certain nombre des composés de formule I comme vasodilatateurs ayant une certaine zone d'activité bloquante adrénergique-bêta.

EXEMPLE 45

30 L'efficacité des agents anti-hypertenseurs autres que les agents bloquant le récepteur bêta-adrénergique est communément estimée chez le rat spontanément hypertendu. Des valeurs de tension sanguine sont déterminées pour des animaux testés avant et 22 heures après des doses orales de 30 à 100 mg/kg de composés à tester. On administre alors à nouveau
35 une dose aux animaux et la détermination de tension est faite 2 et 4 heures plus tard. La vitesse de battement du coeur est déterminée en même temps que chaque mesure de tension. Une chute de tension sanguine 2 ou 4 heures après l'administration de la seconde dose dans l'intervalle

de 19 à 24 mm de mercure est considérée comme étant "problématique". Les désignations "actif" et "inactif" signifient des diminutions supérieures et inférieures à l'intervalle.

EXEMPLE 46

5 Le modèle de rat dont le ganglion est bloqué et maintenu par angiotensine est utilisé comme un test d'examen pour examiner le composant vasodilatateur de l'activité. Les changements de pourcentage dans la tension sanguine chez les rats anesthésiés, 30 minutes après administration d'une dose intraveineuse, sont déterminés. Le dosage intravei-

10 neux est fait avec les composés à tester à 3 mg/kg. L'activité frontière est définie comme étant approximativement une diminution de 10% dans la tension du sang mesurée 30 minutes après dosage. Les désignations "actif" et "inactif" signifient des accroissements inférieurs ou supérieurs à celui-là.

15 EXEMPLE 47

Les réponses de tension sanguine diastoliques et de vitesse de battement du coeur à une dose fixe d'isoprotérénol sont obtenues avant et 15 minutes après une dose de composé à tester administrée par voie intraveineuse sur un intervalle de 3 minutes à des chiens anesthésiés.

20 Une branche de l'artère fémorale et d'une veine sont équipées d'une can- nule pour enregistrer la tension du sang et pour administrer les médicaments qui sont dissous dans une solution saline. Les enveloppes sont sectionnés bilatéralement dans la région cervicale moyenne du cou et les chiens sont ventilés mécaniquement (respirateur de Harvard) avec de

25 l'air ambiant à un débit de 20/minute et un volume par battement de 20 ml/kg. La vitesse de battement du coeur est surveillée avec un car- diotachymètre mis en marche par l'impulsion de tension. Toutes les mesures sont enregistrées sur un enregistreur de Beckman R-612. L'effet du médicament est exprimé en terme de dose cumulative (microgramme/kg)

30 provoquant une inhibition de 50% de la réponse à l'isoprotérénol.

EXEMPLE 48

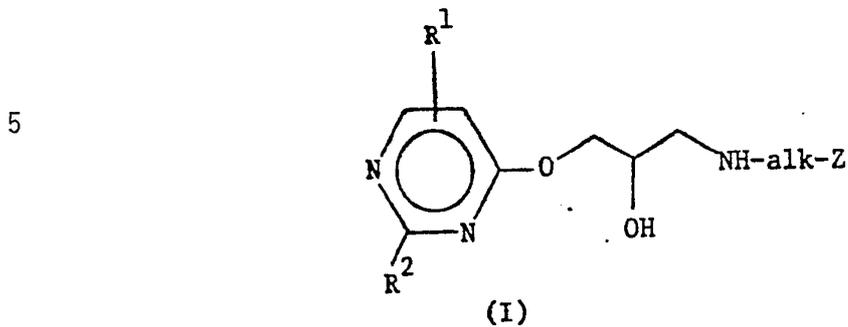
Des rats (mâle Wistar) sont anesthésiés avec une combinaison d'uréthane et de chloralase par voie intrapéritonéale. A la suite de l'induction de l'anesthésie, on injecte de la chlorisondamine dans la

35 cavité péritonéale pour provoquer un blocage du ganglion. Une artère fémorale est équipée d'une cannule pour surveiller la tension sanguine et la vitesse de battement du coeur; deux veines fémorales sont équipées d'une cannule pour administrer les composés. La trachée est intubée

et on laisse les rats respirer spontanément. Les animaux sont excités avant et 15 minutes après administration intraveineuse du composé à essayer avec des doses graduées d'isoprotérénol et les changements dans la vitesse de battement du coeur sont enregistrés. Les données sont portées sur une courbe pour obtenir des courbes réponses/doses et la dose d'isoprotérénol requise pour occasionner une augmentation de 50 battements par minute (ED_{50}) est interpolée à partir des courbes. Les déviations de la dose sont calculées en divisant la ED_{50} après administration du médicament par la ED_{50} avant administration du médicament.

REVENDEICATIONS

1.- Composé de formule I ou sel d'addition d'acide de celui-ci



10 dans laquelle:

R^1 représente un alkyle C_{1-6} , amino, acylamine, cyano, halogène ou hydrogène;

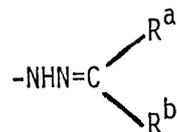
R^2 représente un amino, acylamino, halogène, hydrazino, hydrogène ou phényle;

15 alk représente un alkylène en C_{1-6} à chaîne droite ou ramifiée; et Z est choisi dans le groupe constitué par hydrogène, phényle, indolyle, thiényle, benzothiényne, benzofurannyle et benzimidazolyle.

2.- Composé de pyrimidine selon la revendication 1, de formule I ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, caractérisé en ce que:

20 R^1 représente hydrogène, alkyle en C_{1-6} , amino, acylamine en C_{1-4} , cyano ou halogène;

R^2 représente $-NHNH_2$ ou



R^a et R^b étant identiques ou différents et représentant un alkyle en C_{1-3} ou un phényle;

30 alk représente un alkylène en C_{1-6} à chaîne droite ou ramifiée; et Z est choisi dans le groupe constitué par hydrogène, phényle, indolyle, thiényle, benzothiényne, benzofurannyle et benzimidazolyle.

3.- Composé de pyrimidine selon la revendication 2, caractérisé

en ce que:

R^1 est choisi dans le groupe constitué de: hydrogène, alkyle en C_{1-4} , et halogène;

35

R^a et R^b représentent un méthyle;

alk représente un t-butylène; et

Z est choisi dans le groupe constitué par phényle, indolyle, thiény-
nyle et benzothiényne.

5 4.- Composé de pyrimidine selon la revendication 3, caractérisé
en ce que R^1 représente un 5-bromo ou un 5-méthyle.

5.- Composé de pyrimidine selon la revendication 1, de formule I,
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, caractérisé en ce
que:

10 R^1 représente un hydrogène, alkyle en C_{1-6} , amino, acylamino en
 C_{1-4} , cyano ou halogène;

R^2 représente hydrogène, amino, acylamine en C_{1-4} , halogène ou phé-
nyle;

alk représente alkylène en C_{1-6} à chaîne droite ou ramifiée; et,

15 Z est choisi dans le groupe constitué par: indolyle, thiényne,
benzothiényne, benzofurannyle et benzimidazolyle.

6.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est
représenté par le 1-((1,1-diméthyléthyl)amino)-3-((2-hydrazino-4-pyri-
midinyl)oxy)-2-propanol.

20 7.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est
représenté par le 1-((2-hydrazino-4-pyrimidinyl)-oxy)-3-[[2-(1H-indol-
3-yl)-1,1-diméthyléthyl]amino]-2-propanol.

8.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est
représenté par le 1-((1,1-diméthyl-2-phényléthyl)amino)-3-((2-hydra-
25 zino-4-pyrimidinyl)oxy)-2-propanol.

9.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est
représenté par le 1-[[1,1-diméthyl-2-(2-thiényl)éthyl]amino]-3-((2-hy-
drazino-4-pyrimidinyl)oxy)-2-propanol.

10.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est
30 représenté par le 1-[[1,1-diméthyl-2-(2-thiényl)-éthyl]amino]-3-[[2-
(2-(1-méthyléthylidène)hydrazino)pyrimidine-4-yl]oxy]-2-propanol.

11.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est
représenté par le 1-((1,1-diméthyl-2-phényléthyl)-amino)-3-[[2-(2-(1-
méthyléthylidène)hydrazino)pyrimidine-4-yl]oxy]-2-propanol.

12.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-[[1,1-diméthyl-2-(3-benzothiényl)éthyl]amino]-3-{{(2-hydrazino-4-pyrimidinyloxy)-2-propanol.

13.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est
5 représenté par le 1-{{(5-bromo-2-hydrazino-4-pyrimidinyloxy)-3-[[1,1-diméthyl-2-(3-benzothiényl)éthyl]amino]-2-propanol.

14.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-[[5-bromo-2-(2-(1-méthyléthylidène)hydrazino)pyrimidine-4-yl]oxy]-3-[[1,1-diméthyl-2-(3-benzothiényl)éthyl]amino]-2-
10 propanol.

15.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-[[5-bromo-2-(2-(1-méthyléthylidène)hydrazino)pyrimidine-4-yl]oxy]-3-{{1,1-diméthyléthyl}amino}-2-propanol.

16.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est
15 représenté par le 1-[[5-bromo-2-(2-(1-méthyléthylidène)hydrazino)pyrimidine-4-yl]oxy]-3-[[1,1-diméthyl-2-(2-thiényl)éthyl]amino]-2-propanol.

17.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-[[1,1-diméthyl-2-(3-thiényl)-éthyl]amino]-3-
20 [[2-(2-(1-méthyléthylidène)hydrazino)pyrimidine-4-yl]oxy]-2-propanol.

18.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-[[5-bromo-2-(2-(1-méthyléthylidène)hydrazino)pyrimidine-4-yl]oxy]-3-[[1,1-diméthyl-2-(3-thiényl)éthyl]amino]-2-
propanol.

25 19.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-[[1,1-diméthyl-2-(2-thiényl)éthyl]amino]-3-[[5-méthyl-2-(2-(1-méthyléthylidène)hydrazino)pyrimidine-4-yl]oxy]-2-propanol.

20.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est
30 représenté par le 1-{{(1,1-diméthyléthyl)amino}-3-[[5-méthyl-2-(2-(1-méthyléthylidène)hydrazino)pyrimidine-4-yl]oxy]-2-propanol.

21.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-{{(1,1-diméthyl-2-phényléthyl)amino}-3-[[5-méthyl-2-(2-(1-méthyléthylidène)hydrazino)pyrimidine-4-yl]oxy]-2-propanol.

35 22.- Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-[[1,1-diméthyl-2-(3-thiényl)éthyl]amino]-3-[[5-méthyl-2-(2-(1-méthyléthylidène)hydrazino)pyrimidine-4-yl]oxy]-2-propanol.

23.- Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 4-{3-(1,1-diméthyléthyl)amino-2-hydroxypropoxy}-2-phényl-5-pyrimidinecarbonitrile.

24.- Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-{{2-amino-4-chloropyrimidine-6-yl}oxy}-3-{{1,1-diméthyléthyl)amino}-2-propanol.

25.- Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-{{2-amino-4-chloropyrimidine-6-yl}oxy}-3-[[2-(3-indolyl)-1,1-diméthyléthyl]amino]-2-propanol.

26.- Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-{{2-amino-4-chloropyrimidine-6-yl}oxy}-3-{{1-méthyléthyl)amino}-2-propanol.

27.- Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-{{2-amino-4-méthylpyrimidine-6-yl}oxy}-3-{{1-méthyléthyl)amino}-2-propanol.

28.- Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-{{2,4-diaminopyrimidine-6-yl}oxy}-3-{{1,1-diméthyléthyl)amino}-2-propanol.

29.- Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-{{2-chloro-4-pyrimidiny}oxy}-3-{{1,1-diméthyléthyl)amino}-2-propanol.

30.- Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-{{2-chloro-4-pyrimidiny}oxy}-3-[[1,1-diméthyl-2-(1H-indol-3-yl)éthyl]amino]-2-propanol.

31.- Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-{{2-chloro-4-pyrimidiny}oxy}-3-[[1,1-diméthyl-2-(2-thiényl)éthyl]amino]-2-propanol.

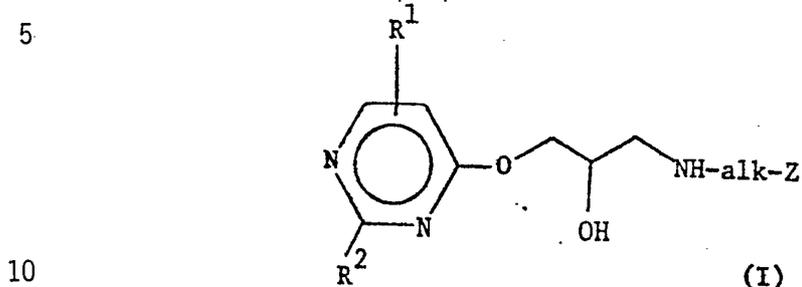
32.- Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-{{2-chloro-4-pyrimidiny}oxy}-3-{{1,1-diméthyl-2-phényléthyl)amino}-2-propanol.

33.- Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-{{2-chloro-4-pyrimidiny}oxy}-3-[[1,1-diméthyl-2-(3-benzothiényl)éthyl]amino]-2-propanol.

34.- Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-{{5-bromo-2-chloro-4-pyrimidiny}oxy}-3-[[1,1-diméthyl-2-(3-benzothiényl)éthyl]amino]-2-propanol.

35.- Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est représenté par le 1-((5-bromo-2-chloro-4-pyrimidinyl)oxy)-3-((1,1-diméthyléthyl)amino)-2-propanol.

36.- Procédé de préparation d'un composé de formule I



ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,

dans laquelle:

15 R^1 représente alkyle en C_{1-6} , amino, acylamino, cyano, halogène ou hydrogène;

R^2 représente un amino, acylamino, halogène, hydrazino, hydrogène ou phényle;

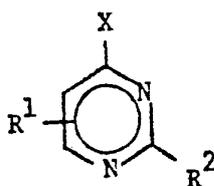
alk représente un alkylène en C_{1-6} à chaîne droite ou ramifiée; et

20 Z est choisi dans le groupe constitué par hydrogène, phényle, indolyle, thiényle, benzothiényle, benzofurannyle et benzimidazolyle;

ce procédé consistant:

(a) à coupler une pyrimidine substitué par un X de formule IV

25



(IV)

30

35

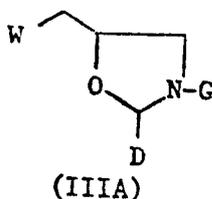
dans laquelle:

X représente un hydroxyle ou un halogène; et

R^1 et R^2 sont tels que définis ci-dessus,

avec (1) un propanol convenable à substituant W ou un propanol
naissant III, qui peut être IIIA, IIIB, IIIC ou IIID dans lequel:

IIIA est



dans lequel:

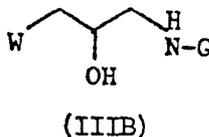
D représente un hydrogène ou un phényle;

G représente le radical (-alk-Z) dans lequel alk
représente un alkylène en C_{1-6} et Z représente

hydrogène, phényle, indole, thiényl, benzothiényl,
benzofuranyl ou benzimidazolyl; et

W représente un halogène lorsque X est un hydroxyle
et W représente un hydroxyle lorsque X est un
halogène;

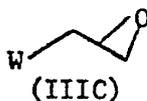
IIIB est



dans lequel:

W et G sont tels que définis ci-dessus;

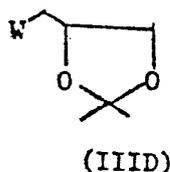
IIIC représente



dans lequel:

W est tel que défini ci-dessus; et

IIID représente



dans lequel:

W est tel que défini ci-dessus;

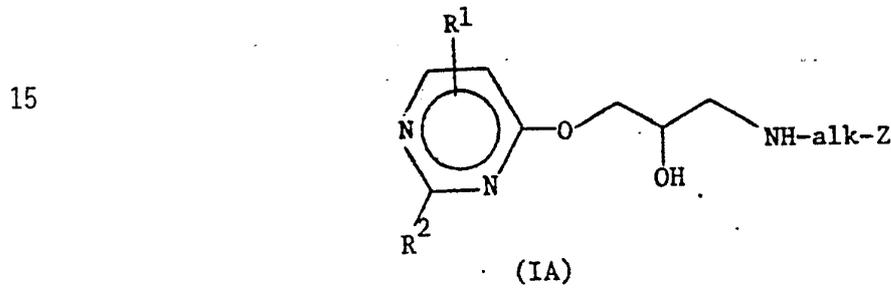
et ensuite,

(b) si IIIA est utilisé dans l'étape (a), à soumettre le produit intermédiaire couplé formé dans l'étape (a) ci-dessus à l'hydrolyse de façon à former I;

5 ou si IIIC est utilisé dans l'étape (a), à soumettre le produit intermédiaire couplé formé dans l'étape (a) à une amination avec H_2NG , avec G étant tel que défini ci-dessus, de façon à former I;

10 ou si IIID est utilisé dans l'étape (a), à soumettre le produit intermédiaire couplé formé dans l'étape (a) à une hydrolyse, à une activation de l'hydroxy terminal et à une aminolyse de H_2NG (G étant tel que défini ci-dessus) de façon à former I.

37.- Procédé de préparation d'un composé de formule I, IA



20 dans laquelle:

R^1 représente alkyle en C_{1-6} , amino, acylamino, cyano, halogène ou hydrogène;

R^2 représente soit hydrazino soit hydrazono étant alors entendu que par hydrazono on entend



avec R^a et R^b soit identiques, soit différents, et représentent des radicaux alkyles en C_{1-3} ou phényles;

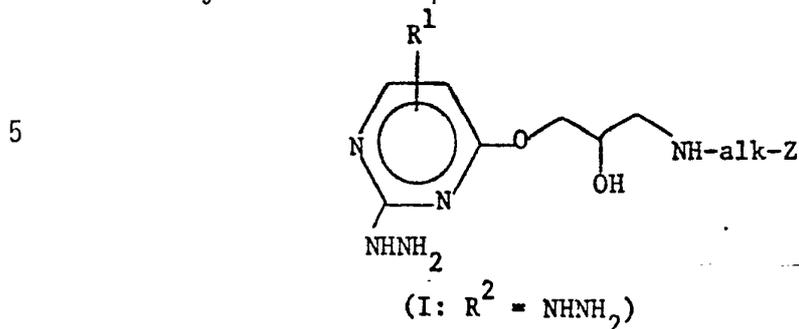
30 alk représente un alkylène en C_{1-6} ; et

Z est choisi dans le groupe constitué par hydrogène, phényle, indolyle, thiényl, benzothiényl, benzofurannyle ou benzimidazolyle;

ce procédé comprenant le procédé de la revendication 36 et comprenant aussi ce qui suit:

35 (a) si c'est l'analogue hydrazine que l'on désire: on soumet ledit composé I formé dans la revendication 36 à l'étape supplémentaire

de traitement avec une hydrazine de façon à produire l'analogue 2-hydrazino du composé de formule I:



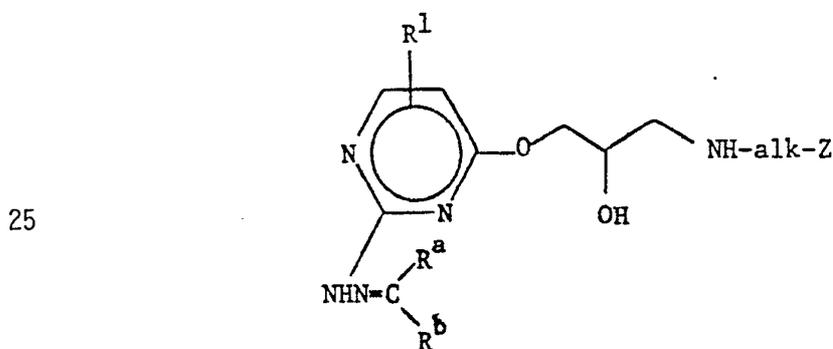
10 (b) si c'est l'analogue hydrazono que l'on désire: aux étapes additionnelles de l'étape (a) indiquée ci-dessus plus à l'étape de traitement du produit de l'étape (a) avec un composé carbonylé VII



dans lequel:

R^a et R^b sont tels que définis ci-dessus dans les conditions acides,

20 de façon à obtenir le composé de formule suivante



30 38.- Procédé selon la revendication 36, dans lequel dans le composé de formule I:

R^1 représente alkyle en C_{1-6} , amino, acylamino, cyano, halogène ou hydrogène;

R^2 représente hydrogène, amino, acylamino en C_{1-4} , cyano ou halogène;

35 alk représente un alkylène en C_{1-6} ; et

Z est choisi dans le groupe formé par indolyle, thiényle, benzo-thiényle, benzofurannyle et benzimidazolyle.

39.- Méthode hypertensive caractérisée en ce que l'on administre à un hôte mammifère présentant une hypertension une dose efficace non toxique et antihypertensive d'un composé selon la revendication 1 ou la revendication 4.

5 40.- Composition pharmaceutique, sous forme de dosage unitaire convenant à une administration systémique à un hôte mammifère, comprenant un véhicule pharmaceutique et une quantité du composé de formule I de la revendication 1 ou de la revendication 4 suffisante pour procurer une dose antihypertensive efficace mais non toxique de 0,1 mcg
10 à 100 mg dudit composé de formule I par kg de poids du corps dudit hôte.

 41.- Composition pharmaceutique pour le traitement de l'hypertension, caractérisée en ce qu'elle contient au moins l'un des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 35, ou leurs sels d'acides pharmaceutiquement acceptables, en association éventuellement
15 avec un support, diluant ou véhicule, pharmaceutiquement acceptable et non toxique.