

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 684 672

②1 N° d'enregistrement national : **92 14376**

⑤1 Int Cl⁵ : C 07 D 239/42, 471/04, 257/04, A 61 K 31/505(C 07 D 471/04, 239:00, 213:36)(C 07 D 471/04, 239:00, 211:26)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 30.11.92.

③0 Priorité : 04.12.91 GB 9125842.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 11.06.93 Bulletin 93/23.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche : *Le rapport de recherche n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC — GB.

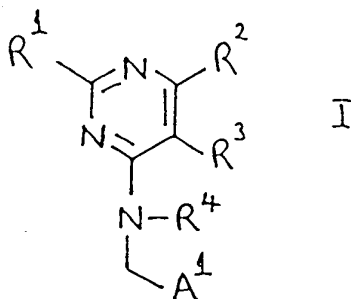
⑦2 Inventeur(s) : Edwards Martin Paul et Ratcliffe Arnold Harry.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Rinuy Santarelli.

⑤4 Dérivés de pyrimidine, utiles pour le traitement d'états tels que l'hypertension et l'insuffisance cardiaque, et procédé pour leur préparation.

⑤7 L'invention concerne des dérivés hétérocycliques nouveaux à usage pharmaceutique, de formule



dans laquelle R¹, R², R³ R⁴ et A¹ sont des radicaux organiques, R³ et R⁴ pouvant aussi représenter l'hydrogène, ainsi que leurs sels non toxiques, et des compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

L'invention concerne aussi un procédé de préparation de ces dérivés.

Les dérivés nouveaux de l'invention sont intéressants à utiliser pour le traitement d'états tels que l'hypertension et l'insuffisance cardiaque.

FR 2 684 672 - A1



La présente invention concerne des dérivés hétérocycliques nouveaux et, plus particulièrement, des dérivés nouveaux de pyrimidine qui possèdent des propriétés pharmacologiquement utiles d'antagonisation au moins partielle d'une ou plusieurs des actions des substances appelées angiotensines, et en particulier de celle qui est appelée angiotensine II ("AII" ci-après). L'invention concerne aussi des compositions pharmaceutiques des composés nouveaux destinées à être utilisées dans le traitement de maladies ou d'états médicaux tels que l'hypertension, l'insuffisance cardiaque et/ou l'hyperaldostéronisme chez les animaux à sang chaud (y compris l'homme), de même que dans d'autres maladies et d'autres états médicaux dans lesquels le système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle causal important.

15 L'invention concerne aussi des procédés de production des composés nouveaux et leur utilisation dans le traitement de l'une des maladies ou de l'un des états médicaux mentionnés ci-dessus et pour la préparation de compositions pharmaceutiques nouvelles destinées à être utilisées dans de tels traitements médicaux.

Les angiotensines sont des médiateurs clés du système rénine-angiotensine-aldostérone qui est impliqué dans la maîtrise de l'hémostase et de l'équilibre liquides/électrolytes chez de nombreux animaux à sang chaud, y compris l'homme.

25 L'angiotensine désignée par "AII" est produite par l'action de l'enzyme de transformation de l'angiotensine (ACE) sur l'angiotensine I, elle-même produite par l'action enzymatique de la rénine sur l'angiotensinogène, protéine du plasma sanguin. L'angiotensine AII est un puissant spasmogène, notamment dans le système vasculaire, et il est connu qu'elle accroît la résistance vasculaire et la pression sanguine. On sait en outre que les angiotensines stimulent la libération de l'aldostérone et entraînent donc une congestion vasculaire et une hypertension par des

30 mécanismes de rétention du sodium et des liquides. Il existe

35

déjà un certain nombre d'approches différentes relatives à l'intervention pharmacologique dans le système rénine-angiotensine-aldostérone pour la maîtrise thérapeutique de la pression sanguine et/ou de l'équilibre liquides/électrolytes, 5 comprenant par exemple l'inhibition des actions de la rénine ou de l'ACE. Toutefois, il demeure nécessaire de trouver une autre approche à cause des effets secondaires et/ou des réactions idiosyncratiques associées à toute approche thérapeutique particulière.

10 Certaines pyrimidines douées d'activité d'antagonisation de la AII sont révélées dans la demande de brevet européen publiée sous le N° (EPA) 424 317, le document EPA 465 323 et la demande de brevet internationale publiée sous le N° WO 91/15 209. Le document EPA 475 206 et le brevet 15 des Etats-Unis d'Amérique N° 5 149 699 (tous deux publiés après la date de priorité de la présente invention) font connaître respectivement certaines pyrimidines et pyridopyrimidines douées d'activité d'antagonisation de la substance AII. Le document EPA 475 206 révèle la 4-[N-butyl-N-(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]-2,6-diméthyl- 20 pyrimidine.

La Demanderesse vient de mettre en évidence le fait que les composés de l'invention (indiqués ci-dessous) antagonisent de façon surprenante une ou plusieurs des 25 actions des substances appelées angiotensines (et en particulier de la substance AII) et minimisent par conséquent les effets physiologiques associés à leur présence chez les animaux à sang chaud (y compris l'homme), et ceci constitue la base de l'invention.

30 Conformément à l'invention, il est proposé un dérivé de pyrimidine de formule I (indiqué ci-après, conjointement avec les autres formules chimiques identifiées par des chiffres romains) où R^1 est l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_8 , cycloalkyle en C_3 à C_8 , phényle ou alkyle en C_1 à C_4 35 substitué, ce dernier portant un ou plusieurs substituants

fluoro ou portant un substituant cycloalkyle en C₃ à C₈, alkoxy en C₁ à C₄ ou phényle ;

- R₂ est choisi entre un groupe alkyle en C₁ à C₈, cycloalkyle en C₃ à C₈, phényle ou alkyle en C₁ à C₄ substitué, ce
- 5 dernier portant un ou plusieurs substituants fluoro ou portant un substituant cycloalkyle en C₃ à C₈, alkoxy en C₁ à C₄ ou phényle, un radical halogéno, un groupe alkoxy en C₁ à C₄, amino, et des groupes alkylamino et dialkylamino ayant jusqu'à 6 atomes de carbone ;
- 10 R₃ est choisi entre l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₈, cycloalkyle en C₃ à C₈, alkyle en C₁ à C₄ substitué portant un substituant cycloalkyle en C₃ à C₈, amino, hydroxy, alkoxy en C₁ à C₄, carboxy ou (alkoxy en C₁ à C₄)carbonyle ou contenant un ou plusieurs substituants fluoro, un groupe
- 15 hydroxy-(alkoxy en C₁ à C₄), carboxy, (alkoxy en C₁ à C₄)-carbonyle, alcényloxy-carbonyle en C₃ à C₆, cyano, nitro, carbamoyle, alcanoyale en C₁ à C₄, N-alkylcarbamoyle et di-(N-alkyl)carbamoyle ayant jusqu'à 7 atomes de carbone, halogéno, amino, alkylamino et dialkylamino ayant jusqu'à 6 atomes de
- 20 carbone, alcanoylamino en C₁ à C₄, phényle, phényl-(alkyle en C₁ à C₄) et benzoyle, le noyau benzénique de ces trois derniers groupes portant facultativement un ou deux substituants choisis entre des substituants alkyle en C₁ à C₄, alkoxy en C₁ à C₄, halogéno, cyano, trifluorométhyle, nitro,
- 25 hydroxy, carboxy, alcanoylamino en C₁ à C₄, alcanoyale en C₁ à C₄, fluoralkoxy en C₁ à C₄, hydroxyalkyle en C₁ à C₄, (alkoxy en C₁ à C₄)-(alkyle en C₁ à C₄), carbamoyle, alkyle et dialkylcarbamoyle ayant jusqu'à 7 atomes de carbone, sulfamoyle, N-alkyl- ou di-(N-alkyl)sulfamoyle ayant jusqu'à
- 30 6 atomes de carbone, (alkoxy en C₁ à C₄)carbonyle, alcanesulfonamido en C₁ à C₄, (alkyle en C₁ à C₄).S(O)_n- [où n a la valeur zéro, 1 ou 2], 1H-tétrazole-5-yle, phényle, phénoxy, benzyloxy, benzyloxy-carbonyle, benzamido et benzènesulfonamido, le noyau benzénique des six derniers groupes
- 35 portant facultativement un substituant halogéno, alkyle en C₁

- à C₄ ou alkoxy en C₁ à C₄ ;
 R⁴ est l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁ à C₄ ;
 ou bien R² et R³ complètent ensemble un noyau benzénique,
 ledit noyau benzénique portant facultativement un ou deux
 5 substituants choisis indépendamment parmi toutes les valeurs
 indiquées ci-dessus pour R³ ;
 ou bien R² et R³ forment conjointement un groupe alcénylène
 en C₃ à C₆, un groupe alkylène en C₃ à C₆ ou un groupe
 alkylène en C₃ à C₆ dans lequel un radical méthylène est
 10 remplacé par un groupe carbonyle ;
 ou bien R³ et R⁴ forment conjointement un groupe de jonction
 A qui est choisi entre -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CO-CH₂-,
 -CH₂-CO-, -CO-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CO-, -CO-CH=CH- et
 -CH=CH-CO-, ce groupe de jonction A portant facultativement
 15 un ou deux substituants choisis indépendamment entre des
 groupes alkyle en C₁ à C₄, alkyle en C₁ à C₄ substitués
 contenant un ou plusieurs substituants fluoro ou portant un
 substituant cycloalkyle en C₃ à C₈, alkoxy en C₁ à C₄ ou
 phényle, un groupe cycloalkyle en C₃ à C₈, alkoxy en C₁ à C₄,
 20 un radical halogéno, un groupe carboxy, (alkoxy en C₁ à C₄)-
 carbonyle, (alcényloxy en C₃ à C₆)carbonyle, cyano, nitro,
 alcanoyle en C₁ à C₄, (alkyle en C₁ à C₄).S(O)_m- [où m a la
 valeur zéro, 1 ou 2] et phénylsulfonyle ;
 A¹ est un groupe de la formule partielle IIa, IIb ou IIc où
 25 (1) dans la formule partielle IIa, B¹ est une liaison directe
 ou un groupe phénylène portant facultativement un substituant
 choisi entre des substituants alkyle en C₁ à C₄, alkoxy en C₁
 à C₄, halogéno, alcanoyle en C₁ à C₄, trifluorométhyle, cyano
 et nitro ; Ra est l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₄,
 30 alkoxy en C₁ à C₄, halogéno, cyano, trifluorométhyle ou
 nitro ; et Za est un groupe 1H-tétrazole-5-yle, un groupe
 carboxy ou un ester de ce groupe hydrolysable *in vivo*, un
 groupe -CO.NH.(1H-tétrazole-5-yle), ou un groupe de formule
 -CO.NH.CO₂R⁸ dans laquelle R⁸ est un radical alkyle en C₁ à
 35 C₆, cycloalkyle en C₃ à C₈, trifluorométhyle ou phényle ;

- (2) dans la formule partielle IIb, B^2 est l'oxygène, le soufre ou un groupe de formule $-NR^5-$ dans laquelle R^5 est l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 à C_4 ; Zb a l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus pour Za ; B^3 est un
- 5 groupe phényle portant facultativement un ou deux substituants choisis indépendamment entre des substituants alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 et halogéno ; et Rb et Rc sont choisis indépendamment entre l'hydrogène, des groupes alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 et halogéno ; et
- 10 (3) dans la formule partielle IIc, Zc est un groupe 1H-tétrazole-5-yle, un groupe carboxy ou un ester de ce groupe hydrolysable in vivo ou un groupe de formule CF_3SO_2NH- ; Rd est choisi entre l'hydrogène, des groupes alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 , halogéno, trifluorométhyle, cyano et
- 15 nitro ; X^1 est l'oxygène, le soufre ou un groupe de formule $-NR^6-$ dans laquelle R^6 est l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 ; et X^2 est l'azote ou un groupe de formule $-C(R^7)=$ dans laquelle R^7 est l'hydrogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone contenant facultativement un ou plusieurs
- 20 substituants fluoro, un groupe carbamoyle ou un groupe N-alkyle ou di-(N-alkyl)carbamoyle ayant jusqu'à 7 atomes de carbone, un groupe halogéno, cyano, (alkoxy en C_1 à C_4)carbonyle ou alcanoyle en C_1 à C_4 ;
- et l'un quelconque desdits groupements phényle de R^1 , R^2 ou
- 25 R^8 ou d'un substituant facultatif du groupe de jonction A peut ne pas être substitué ou peut porter un ou deux substituants choisis indépendamment entre des substituants alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 , halogéno, cyano et trifluorométhyle ; ou un sel non toxique de ce dérivé, mais à l'exclusion de la 4-[N-butyl-N-(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]-2,6-diméthylpyrimidine.
- 30

Il y a lieu de remarquer que, selon la nature des substituants, certains des composés de formule I peuvent posséder un ou plusieurs centres de chiralité et peuvent être

35 isolés sous une ou plusieurs formes racémiques ou optiquement

actives. On doit remarquer que la présente invention concerne toute forme d'un tel composé de formule I qui possède les propriétés pharmacologiques utiles mentionnées ci-dessus, le mode de préparation de formes optiquement actives, par exemple par synthèse à partir de composés intermédiaires chiraux convenables, et la façon de déterminer leurs propriétés pharmacologiques, par exemple par l'utilisation des tests classiques décrits ci-après, étant bien connus.

Il y a lieu de remarquer que les termes génériques tels que "alkyle" englobent les formes à chaîne droite et à chaîne ramifiée lorsque les nombres d'atomes de carbone le permettent. Toutefois, lorsqu'on indique un radical particulier tel que "propyle", ce radical correspond à la forme à chaîne droite, les formes à chaîne ramifiée telles que "isopropyle" étant spécialement nommées lorsqu'on le désire. La même convention s'applique à d'autres radicaux.

Une valeur particulière pour R^1 ou R^2 lorsqu'il s'agit d'un groupe alkyle est, par exemple, un groupe méthyle, éthyle, propyle, butyle, isobutyle, sec.-butyle, pentyle ou hexyle ; lorsqu'il s'agit d'un groupe cycloalkyle, par exemple cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle ; lorsqu'il s'agit d'un groupe alkyle portant un ou plusieurs substituants fluoro, par exemple fluorométhyle, trifluorométhyle, 2,2,2-trifluoréthyle ou pentafluoréthyle ; et lorsqu'il s'agit d'un groupe alkyle portant un substituant cycloalkyle, alkoxy en C_1 à C_4 ou phényle, par exemple un groupe cyclopropylméthyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle, cyclopentyléthyle, 2-méthoxyéthyle, 2-éthoxyéthyle, benzyle, 1-phényléthyle ou 2-phényléthyle.

Une valeur particulière pour R^2 lorsqu'il s'agit d'un radical halogéno est par exemple un radical fluoro, chloro, bromo ou iodo ; lorsqu'il s'agit d'un groupe alkoxy, par exemple méthoxy, éthoxy ; lorsqu'il s'agit d'un groupe alkylamino ou dialkylamino ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, par exemple méthylamino, éthylamino, butylamino, diméthyl-

amino, diéthylamino ou dipropylamino.

Les valeurs particulières pour R^3 sont, à titre d'exemples,

- pour un groupe alkyle : méthyle, éthyle, propyle, butyle,
5 isobutyle, sec.-butyle, pentyle ou hexyle ;
pour un groupe cycloalkyle : cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle ;
pour un groupe alkyle portant un substituant cycloalkyle, amino, hydroxy, alkoxy, carboxy ou alkoxycarbonyle : cyclo-
10 propylméthyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle, cyclopentyléthyle, hydroxyméthyle, 1-hydroxyéthyle, 2-hydroxyéthyle, aminométhyle, 2-aminoéthyle, méthoxyméthyle, 2-méthoxyéthyle, 2-éthoxyéthyle, carboxyméthyle, 1-carboxyéthyle, 2-carboxyéthyle, méthoxycarbonyleméthyle, éthoxycar-
15 bonyleméthyle, 2-méthoxycarbonyleéthyle ou 2-éthoxycarbonyleéthyle ;
pour un groupe alkyle contenant un ou plusieurs substituants fluoro : fluorométhyle, trifluorométhyle, 2,2,2-trifluoréthyle ou pentafluoréthyle ; pour un groupe hydroxyalkoxy :
20 hydroxyméthyle, 1-hydroxyéthyle, 2-hydroxyéthyle ou 3-hydroxypropyle ;
pour un groupe alkoxycarbonyle : méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ou propoxycarbonyle ;
pour un groupe alcényloxy carbonyle : allyloxy carbonyle, 2-
25 méthyl-2-propényloxy carbonyle ou 3-méthyl-3-butényloxy carbonyle ;
pour un groupe alcanoyle : formyle, acétyle ou butyryle ;
pour un groupe N-alkylcarbamoyle : N-méthyl- ou N-éthylcarbamoyle ;
30 pour un groupe di(N-alkyl)carbamoyle : N,N-diméthylcarbamoyle ou N,N-diéthylcarbamoyle ;
pour un radical halogéno : fluoro, chloro, bromo ou iodo ;
pour un groupe alkylamino : méthylamino, éthylamino ou butylamino ;
35 pour un groupe dialkylamino : diméthylamino, diéthylamino ou

dipropylamino ;

pour un groupe alcanoylamino : formamido, acétamido ou propanamido ; et

pour un groupe phénylalkyle : benzyle, 1-phényléthyle ou 2-phényléthyle.

Une valeur particulière pour R^4 , R^5 ou R^6 lorsqu'il s'agit d'un groupe alkyle est, par exemple un groupe méthyle, éthyle ou propyle.

Des valeurs particulières pour un substituant facultatif porté par R^3 lorsqu'il s'agit d'un groupe phényle, phényl(alkyle en C_1 à C_4) ou benzoyle, ou pour des substituants facultatifs portés par R^2 et R^3 lorsqu'ils complètent ensemble un noyau benzénique, comprennent, à titre d'exemples, pour un substituant alkyle : méthyle et éthyle ; pour un substituant alkoxy : méthoxy et éthoxy ; et pour un substituant halogéno : chloro, bromo et iodo ; pour un substituant alcanoylamino : formamido, acétamido ou propanamido ; pour un substituant alcanoyle : formyle, acétyle et butyryle ; pour un substituant fluoralkoxy : trifluorométhoxy, 2-fluoréthoxy, 2,2,2-trifluoréthoxy et 3,3,3-trifluoropropoxy ; pour un substituant hydroxyalkyle : hydroxyméthyle, 1-hydroxyéthyle et 2-hydroxyéthyle ; pour un substituant alkoxyalkyle : 2-méthoxyéthyle et 2-éthoxyéthyle ; pour un substituant N-alkylcarbamoyle : N-méthyl- et N-éthylcarbamoyle ; pour un substituant di(N-alkyl)carbamoyle : N,N-diméthylcarbamoyle et N,N-diéthylcarbamoyle ; pour un substituant N-alkylsulfamoyle : N-méthyl- et N-éthylsulfamoyle ; pour un substituant di(N-alkyl)sulfamoyle : N,N-diméthylsulfamoyle et N,N-diéthylsulfamoyle ; pour un substituant alkoxycarbonyle : méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle et propoxycarbonyle ; pour un substituant alcanesulfonamido : méthanesulfonamido et éthanesulfonamido ; pour un substituant alkylthio : méthylthio et éthylthio ; pour un substituant alkylsulfinyle : méthylsulfinyle et éthylsulfinyle ; pour un substituant alkylsulfonyle : méthylsulfonyle

et éthylsulfonyle ; et pour un substituant phényle, phénoxy, benzyloxy, benzyloxycarbonyle, benzamido et benzènesulfonamido facultativement substitué : phényle, phénoxy, benzyloxy, benzyloxycarbonyle, benzamido et benzènesulfonamido portant facultativement un substituant fluoro, chloro, bromo, méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy.

Une valeur particulière pour R^2 et R^3 lorsqu'ils forment conjointement un groupe alkylène en C_3 à C_6 est, par exemple, un groupe triméthylène, tétraméthylène ou pentaméthylène ; lorsqu'ils forment conjointement un groupe alcénylène en C_3 à C_6 , par exemple 1-propénylène, 2-propénylène, 1-buténylène, 2-buténylène ou 3-buténylène ; et lorsqu'ils forment conjointement un groupe alkylène en C_3 à C_6 dans lequel l'un des groupes méthylène est remplacé par un groupe carbonyle, par exemple 1-oxopropylidène, 3-oxopropylidène, 1-oxobutylidène ou 4-oxobutylidène.

Des valeurs particulières pour des substituants facultatifs portés par R^3 et R^4 lorsqu'ils forment conjointement un groupe de jonction A comprennent, à titre d'exemples, pour un groupe alkyle : méthyle et éthyle ; pour un groupe alkyle contenant un ou plusieurs substituants fluoro : fluorométhyle, trifluorométhyle, 2,2,2-trifluoréthyle et pentafluoréthyle ; pour un groupe alkyle portant un substituant cycloalkyle, alkoxy en C_1 à C_4 ou phényle : cyclopropylméthyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle, cyclopentyléthyle, 2-méthoxyéthyle, 2-éthoxyéthyle, benzyle, 1-phényléthyle et 2-phényléthyle ; pour un groupe cycloalkyle : cyclopropyle, cyclopentyle et cyclohexyle ; pour un groupe alkoxy : méthoxy, éthoxy et propoxy ; pour un groupe halogéno : fluoro, chloro, bromo et iodo ; pour un groupe alkoxycarbonyle : méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle et propoxycarbonyle ; pour un groupe alcényloxycarbonyle : allyloxycarbonyle, 2-méthyl-2-propényloxycarbonyle et 3-méthyl-3-butényloxycarbonyle ; pour un groupe alcanoyle : formyle, acétyle et butyryle ; pour un groupe alkylthio :

méthylthio et éthylthio ; pour un groupe alkylsulfinyle : méthylsulfinyle et éthylsulfinyle ; et pour un groupe alkylsulfonyl : méthylsulfonyl et éthylsulfonyl.

Une valeur particulière pour Ra, Rb, Rc Rd ou un
5 substituant facultatif porté par B¹ lorsqu'il s'agit d'un
groupe phénylène, ou pour un ou plusieurs substituants
facultatifs portés par B³ lorsqu'il s'agit de groupes alkyle,
est par exemple un groupe méthyle ou éthyle ; lorsqu'il
s'agit d'un groupe alkoxy, par exemple méthoxy ou éthoxy ; et
10 lorsqu'il s'agit d'un groupe halogéno, par exemple fluoro,
chloro ou bromo.

Une valeur particulière pour un substituant
alcanoyl porté par B¹ lorsqu'il s'agit d'un groupe phénylène
est par exemple un groupe formyle, acétyl ou propionyl.

15 Une valeur particulière pour Za, Zb ou Zc
lorsqu'il s'agit d'un ester hydrolysable *in vivo* est, par
exemple, un ester dérivé d'un alcanol en C₁ à C₆ tel que le
méthanol ou l'éthanol, ou du phénol, du glycérol, etc.

Une valeur particulière pour R⁸ lorsqu'il s'agit
20 d'un groupe alkyle est, par exemple, un groupe méthyle,
éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou pentyle ; et lorsqu'il
s'agit d'un groupe cycloalkyle, par exemple cyclobutyle,
cyclopentyle ou cyclohexyle.

Une valeur particulière pour R⁷ comprend, à titre
25 d'exemple,

pour un groupe alkyle : méthyle et éthyle ;

pour un groupe alkyle contenant un ou plusieurs substituants
fluoro : fluorométhyle, trifluorométhyle, 2,2,2-trifluor-
éthyle et pentafluoréthyle ;

30 pour un groupe N-alkylcarbamoyl : N-méthyl- et N-éthylcar-
bamoyl ;

pour un groupe di(N-alkyl)carbamoyl : N,N-diméthylcarbamoyl
et N,N-diéthylcarbamoyl ;

pour un groupe halogéno : fluoro, chloro, bromo ou iodo ;

35 pour un groupe alkoxy-carbonyl : méthoxycarbonyl ou éthoxy-

carbonyle ; et

pour un groupe alcanoyale : formyle, acétyle ou propionyle.

Des valeurs particulières pour des substituants facultatifs qui peuvent être présents sur des groupements
 5 phényle de R^1 , R^2 ou R^8 ou sur le groupe de jonction A comprennent, par exemple, pour un substituant halogéno : fluoro, chloro et bromo ; pour un substituant alkyle : méthyle et éthyle ; et pour un substituant alkoxy : méthoxy et éthoxy.

10 Une valeur appréciée pour R^1 ou R^2 est par exemple un groupe méthyle, éthyle ou propyle.

Une valeur appréciée pour R^3 est par exemple l'hydrogène, un radical halogéno (notamment iodo) ou un groupe phényl(alkyle en C_1 à C_4).

15 Une valeur appréciée pour R^4 est, par exemple, l'hydrogène ou le groupe méthyle.

Une valeur appréciée pour R^2 et R^3 lorsqu'ils forment conjointement un groupe alkylène est, par exemple, un groupe triméthylène ou tétraméthylène.

20 Une valeur appréciée pour R^3 et R^4 lorsqu'ils forment conjointement un groupe de jonction A est, par exemple, un groupe $-CH=CH-CO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-CO-$.

Une valeur appréciée pour A^1 est, par exemple un groupe de formule partielle IIa.

25 Une valeur appréciée pour B^1 est par exemple un groupe p-phénylène.

Une valeur appréciée pour Za, Zb ou Zc est, par exemple, un groupe carboxy ou 1H-tétrazole-5-yle.

30 Une valeur particulièrement appréciée pour Za existe lorsque ce groupe est attaché en position ortho par rapport à B^1 . Za est particulièrement apprécié lorsqu'il représente le groupe 1H-tétrazole-5-yle.

Une valeur appréciée pour B^2 est, par exemple, l'oxygène.

Le cas où R^1 et R^2 sont tous deux des groupes alkyle constitue une association de valeurs particulièrement appréciée.

Un groupe apprécié de composés de formule I comprend les composés de formule I dans laquelle A^1 est un groupe de formule partielle IIa dans laquelle Za est un groupe 1H-tétrazole-5-yle ou carboxy et R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ra et B^1 ont l'une quelconque des définitions données ci-dessus ; et leurs sels non toxiques. On apprécie particulièrement dans ce groupe les composés dans lesquels Za est un groupe 1H-tétrazole-5-yle, notamment lorsqu'il est attaché en position ortho par rapport à B^1 .

Des groupes particuliers de composés nouveaux de l'invention sont, par exemple, des composés de formule I dans laquelle :

- (1) R^3 est un radical halogéno et R^1 , R^2 , R^4 et A^1 ont l'une quelconque des valeurs données ci-dessus ;
- (2) R^3 est un groupe (alkoxy en C_1 à C_4)carbonyle et R^1 , R^2 , R^4 et A^1 ont l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.
- (3) R^3 est un groupe benzoyle portant facultativement un ou deux substituants choisis indépendamment entre des substituants alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 , halogéno, cyano, trifluorométhyle, nitro, hydroxy, carboxy, alcanoylamino en C_1 à C_4 , alcanoyle en C_1 à C_4 , fluoralkoxy en C_1 à C_4 , hydroxyalkyle en C_1 à C_4 , (alkoxy en C_1 à C_4)-(alkyle en C_1 à C_4), carbamoyle, alkyle ou dialkylcarbamoyle ayant jusqu'à 7 atomes de carbone, sulfamoyle, alkyle ou dialkylsulfamoyle ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, (alkoxy en C_1 à C_4)carbonyle, alcanesulfonamido en C_1 à C_4 , (alkyle en C_1 à C_4). $S(O)_n$ - [où n a la valeur 0, 1 ou 2], 1H-tétrazole-5-yle, phényle, phénoxy, benzyloxy, benzyloxycarbonyle, benzamido et benzènesulfonamido, la portion benzène des six derniers groupes portant facultativement un substituant halogéno, alkyle en C_1 à C_4 ou alkoxy en C_1 à C_4 ; et R^1 , R^2 , R^4 et A^1 ont l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus ;

- (4) R^3 est un groupe phényle portant facultativement un ou deux substituants choisis indépendamment entre des substituants alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 , halogéno, cyano, trifluorométhyle, nitro, hydroxy, carboxy, alcanoylamino en
- 5 C_1 à C_4 , alcanoyale en C_1 à C_4 , fluoralkoxy en C_1 à C_4 , hydroxyalkyle en C_1 à C_4 (alkoxy en C_1 à C_4)-(alkyle en C_1 à C_4), carbamoyale, alkyle ou dialkylcarbamoyale ayant jusqu'à 7 atomes de carbone, sulfamoyale, alkyle ou dialkylsulfamoyale ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, (alkoxy en C_1 à C_4)-
- 10 carbonyle, alcanesulfonamido en C_1 à C_4 , (alkyle en C_1 à C_4).S(O) $_n$ - [où n a la valeur 0, 1 ou 2], 1H-tétrazole-5-yle, phényle, phénoxy, benzyloxy, benzyloxycarbonyle, benzamido et benzènesulfonamido, la portion benzène des six derniers groupes portant facultativement un substituant halogéno,
- 15 alkyle en C_1 à C_4 ou alkoxy en C_1 à C_4 ; et R^1 , R^2 , R^4 et A^1 ont l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus ;
- (5) R^2 et R^3 forment ensemble un groupe alkylène en C_3 à C_6 ; et R^1 , R^4 et A^1 ont l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus ; ou bien
- 20 (6) R^3 et R^4 forment ensemble un groupe de jonction A tel que défini ci-dessus ; et
- R^1 , R^2 et A^1 ont l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

D'autres groupes particuliers de composés

25 nouveaux de l'invention sont par exemple des composés de formule I dans laquelle

- (7) R^3 est un groupe phényl(alkyle en C_1 à C_4) portant facultativement un ou deux substituants choisis indépendamment entre des substituants alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1
- 30 à C_4 , halogéno, cyano, trifluorométhyle, nitro, hydroxy, carboxy, alcanoylamino en C_1 à C_4 , alcanoyale en C_1 à C_4 , fluoralkoxy en C_1 à C_4 , hydroxyalkyle en C_1 à C_4 , (alkoxy en C_1 à C_4)-(alkyle en C_1 à C_4), carbamoyale, alkyle ou dialkylcarbamoyale ayant jusqu'à 7 atomes de carbone, sulfamoyale,
- 35 alkyle ou dialkylsulfamoyale ayant jusqu'à 6 atomes de

carbone, (alkoxy en C_1 à C_4)carbonyle, alcanesulfonamido en C_1 à C_4 , (alkyle en C_1 à C_4).S.(O) $_n$ - [où n a la valeur 0, 1 ou 2], 1H-tétrazole-5-yle, phényle, phénoxy, benzyloxy, benzyloxycarbonyle, benzamido et benzènesulfonamido, la
5 portion benzène des six derniers groupes portant facultativement un substituant halogéno, alkyle en C_1 à C_4 ou alkoxy en C_1 à C_4 ; et R^1 , R^2 , R^4 et A^1 ont l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus ; ou bien

(8) R^3 et R^4 forment conjointement un groupe de jonction
10 $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-CH_2-$ (dont le dernier offre un intérêt particulier) ; et R^1 , R^2 et A^1 ont l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

Des composés de l'invention qui offrent un intérêt particulier comprennent, par exemple, les formes de
15 réalisation particulières indiquées ci-dessous dans les Exemples annexés, notamment les composés des Exemples 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9 et 10. Ces composés, ou un sel non toxique de ces composés, sont présentés comme autre particularité de l'invention.

20 Bien que tous les composés de formule I puissent former des sels avec des acides convenables, il y a lieu de remarquer que les composés de formule I dans laquelle Za , Zb ou Zc représentent autre chose qu'un groupe ester ou dans lesquels R^3 ou un groupe de jonction A porte un groupe
25 carboxy, peuvent former des sels avec des bases de même qu'avec des acides. Des sels non toxiques particulièrement convenables pour ces composés comprennent donc également, par exemple, des sels formés avec des bases apportant des cations physiologiquement acceptables, par exemple des sels de métaux
30 alcalins (tels que sodium et potassium), de métaux alcalino-terreux (tels que magnésium et calcium), d'aluminium et d'ammonium, de même que des sels formés avec des bases organiques convenables telles que l'éthanolamine, la méthylamine, la diéthylamine ou la triéthylamine, ainsi que des
35 sels formés avec des acides apportant des anions physiologi-

quement acceptables, tels que des sels formés avec des acides minéraux, par exemple des halogénures d'hydrogène (tels que le chlorure d'hydrogène et le bromure d'hydrogène), l'acide sulfurique et l'acide phosphorique, et avec des acides organiques forts, par exemple les acides p-toluènesulfonique et méthanesulfonique.

Les composés de formule I peuvent être obtenus par des procédés classiques de chimie organique, bien connus dans le domaine de la production de composés de structure analogue. Ces procédés sont proposés comme autre particularité de l'invention et comprennent, à titre d'exemple, les procédés suivants dans lesquels les radicaux généraux ont l'une quelconque des valeurs indiquées ci-dessus, sauf spécification contraire :

a) Pour les composés dans lesquels A^1 est un groupe de formule partielle IIa, IIb ou IIc dans laquelle Za, Zb et Zc sont respectivement des groupes carboxy, un dérivé d'acide carboxylique de formule IIIa, IIIb ou IIIc dans laquelle Qa, Qb et Qc sont respectivement des groupes carboxy protégés choisis entre des groupes (alkoxy en C_1 à C_6) carbonyle (notamment méthoxy-, éthoxy-, propoxy- ou tertibutoxycarbonyle), phénoxy-carbonyle, benzyloxycarbonyle et carbamoyle, est converti en carboxy.

La transformation peut être effectuée par exemple par hydrolyse, avantageusement en présence d'une base convenable telle qu'un hydroxyde de métal alcalin, par exemple l'hydroxyde de lithium, sodium ou potassium. On effectue généralement l'hydrolyse en présence d'un solvant ou diluant aqueux convenable, par exemple dans un alcool en C_1 à C_4 aqueux tel que du méthanol ou de l'éthanol aqueux. Toutefois, la transformation peut aussi être effectuée dans un mélange d'un solvant aqueux et d'un solvant non aqueux tels que l'eau et le toluène en utilisant un catalyseur classique de transfert de phase du type ammonium quaternaire. L'hydrolyse est généralement effectuée à une température

comprise par exemple dans la plage de 0 à 120°C, selon la réactivité du groupe QA, Qb ou Qc. En général, lorsque Qa, Qb ou Qc représente un groupe carbamoyle, des températures comprises par exemple dans la plage de 40 à 120°C sont
5 nécessaires pour effectuer l'hydrolyse.

En variante, lorsque Qa, Qb ou Qc est un groupe benzyloxycarbonyle, la transformation peut aussi être effectuée par hydrogénolyse, en utilisant par exemple de l'hydrogène sous pression de 1 à 3 bars en présence d'un
10 catalyseur convenable tel que le palladium fixé sur du charbon ou sur du sulfate de calcium, dans un solvant ou diluant convenable tel qu'un alcanol en C₁ à C₄ (normalement l'éthanol ou le 2-propanol) et à une température comprise, par exemple, dans la plage de 0 à 40°C.

15 En outre, lorsque Qa, Qb ou Qc est un groupe tertibutoxycarbonyle, la transformation peut aussi être effectuée par hydrolyse à une température comprise, par exemple, dans la plage de 0 à 100°C, en présence d'un catalyseur du type d'un acide fort tel que l'acide trifluor-
20 acétique. L'hydrolyse peut être effectuée dans un excès de l'acide ou en présence d'un diluant convenable tel que le tétrahydrofuranne, l'éther de tertibutyle et de méthyle ou le 1,2-diméthoxyéthane.

b) Pour les composés de formule I dans laquelle A¹
25 est un groupe de formule partielle IIa, IIb ou IIc où Za, Zb et Zc représentent respectivement un groupe tétrazolyle, on élimine la protection d'un composé de formule IVa, IVb ou IVc dans laquelle La, Lb et Lc sont respectivement des groupes protecteurs convenables tels que trityle, benzhydryle,
30 trialkylétain (par exemple triméthylétain ou tributylétain) ou triphénylétain, fixés à un atome d'azote du groupement tétrazolyle.

Les conditions réactionnelles utilisées pour effectuer l'élimination de la protection dépendent néces-
35 sairement de la nature du groupe La, Lb ou Lc. A titre

d'illustration, lorsqu'il s'agit d'un groupe trityle, benzhydryle, trialkylétain ou triphénylétain, les conditions de décomposition comprennent par exemple une hydrolyse catalysée par un acide, dans un acide minéral (tel qu'une
5 solution aqueuse d'acide chlorhydrique), avantageusement dans un solvant aqueux (tel que le dioxanne ou le 2-propanol aqueux). En variante, un groupe trityle ou benzhydryle peut être éliminé par hydrogénolyse, par exemple comme décrit en
(a) ci-dessus pour la transformation d'un groupe benzyloxy-
10 carbonyle en un groupe carboxy.

Des composés de formule IVa, IVb ou IVc dans laquelle La, Lb et Lc sont respectivement des groupes trialkylétain ou triphénylétain peuvent être obtenus, par exemple, par réaction d'un nitrile de formule IXa, IXb ou
15 IXc, respectivement, avec un azoture de trialkylétain tel que l'azoture de tributylétain ou respectivement l'azoture de triphénylétain. On conduit avantageusement la réaction dans un solvant ou diluant convenable tel que le toluène ou le xylène et à une température comprise, par exemple, dans la
20 plage de 50 à 150°C. Des nitriles de formule IXa, IXb ou IXc peuvent être obtenus, par exemple, par alkylation d'une 4-aminopyrimidine de formule V, dans laquelle R¹ et R² représentent autre chose que l'hydrogène, avec un nitrile de formule respective Xa, Xb ou Xc, dans laquelle Hal. repré-
25 sente un groupe partant convenable tel que chloro, bromo, iodo, méthanesulfonyloxy ou p-toluènesulfonyloxy, en utilisant des conditions analogues à celles qui ont été utilisées dans le procédé (c) décrit ci-après. Les composés nécessaires de formule Xa, Xb ou Xc de même que les composés de formule
30 VIIa, VIIb, VIIc, VIIIa, VIIIb ou VIIc décrits dans le présent mémoire peuvent être obtenus, par exemple, comme décrit dans les demandes de brevets européens publiées sous les N° 253 310, 291 969, 453 210, 434 249, 430 709, 429 257 et dans la demande de brevet internationale N° WO 91/11 999.

Les nitriles de formule IXa, IXb ou IXc peuvent aussi être obtenus, par exemple, par réaction d'une pyrimidine de formule VI dans laquelle Y^1 est un groupe partant convenable (tel que chloro, bromo, iodo, méthanesulfonyle, méthanesulfonyloxy, p-toluènesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy) avec une amine de formule XIa, XIb ou respectivement XIc en utilisant des conditions analogues à celles qui ont été utilisées dans le procédé (d) décrit ci-après.

Les amines de formule XIa, XIb ou XIc peuvent être obtenues, par exemple, par des procédés classiques, par exemple à partir des composés correspondants de formule Xa, Xb ou Xc par réaction avec l'amine appropriée de formule R^4NH_2 , dans des conditions classiques.

En variante, des composés de formule IVa, IVb ou IVc peuvent être obtenus, par exemple, par réaction d'une pyrimidine de formule VI dans laquelle Y^1 est tel que défini ci-dessus avec une amine de formule XIIa, XIIb ou respectivement XIIc dans des conditions analogues à celles qui ont été décrites ci-après dans le procédé (d). Les amines de formule XIIa, XIIb ou XIIc peuvent être obtenues, par exemple, à partir du composé correspondant de formule respective VIIIa, VIIIb ou VIIIc par réaction avec l'amine appropriée de formule R^4NH_2 dans des conditions classiques.

c) Pour des composés de formule I, une aminopyrimidine de formule V est alkylée avec un composé de formule VIIa, VIIb ou VIIc dans laquelle Hal. représente un groupe partant convenable tel que chloro, bromo, iodo, méthanesulfonyloxy ou p-toluènesulfonyloxy.

On conduit avantageusement la réaction en présence d'une base non nucléophile convenable, par exemple un tertibutylate de métal alcalin tel que le tertibutylate de sodium ou de potassium, un hydruure de métal alcalin tel que l'hydruure de sodium ou un carbonate de métal alcalin tel que le carbonate de sodium ou de potassium, ou une base organique telle que la diisopropyléthylamine ou la 4-dimé-

thylaminopyridine. La réaction est avantageusement conduite dans un solvant ou diluant convenable, par exemple un alcanol en C₁ à C₄ tel que le méthanol ou l'éthanol ou dans un solvant polaire tel que le N,N-diméthylformamide ou la N-méthylpyrrolidone et à une température comprise, par exemple, dans la plage de 10 à 100°C. Dans la mise en oeuvre du procédé (c), lorsque, dans la matière de départ, Za, Zb ou Zc est un groupe acide, environ deux équivalents molaires d'une base convenable sont généralement nécessaires, tandis que lorsque Za, Zb ou Zc ne porte pas de groupe acide, la présence d'un équivalent moléculaire d'une base convenable est généralement suffisante.

Le mode opératoire (c) est particulièrement convenable pour la production des composés de formule I dans laquelle Za, Zb ou Zc représente un groupe ester, par exemple lorsque Za, Zb ou Zc est un ester d'alkyle en C₁ à C₆, de benzyle ou de phényle, ces composés étant aussi des matières de départ de formules respectives IIIa, IIIb et IIIc pour les réactions décrites en (a) ci-dessus. De même, en utilisant un mode opératoire similaire, mais en partant du composé approprié de formule VIIa, VIIb ou VIIc, on peut obtenir respectivement les matières de départ de formule IVa, IVb ou IVc pour le mode opératoire (b).

Beaucoup des aminopyrimidines de formule V sont déjà connues et les autres peuvent être préparées par analogie avec elles en utilisant des modes opératoires classiques de chimie organique bien connus dans l'art antérieur, par exemple comme décrit dans les travaux classiques de chimie hétérocyclique tels que "Chemistry of Heterocyclic Compounds" publié sous la direction de Weissberger, ou comme illustré dans le Schéma I.

(d) Pour des composés de formule I, on fait réagir avec une amine de formule XIIIa, XIIIb ou XIIIc, un dérivé hétérocyclique de formule VI dans laquelle Y¹ est un groupe partant convenable (tel que chloro, bromo, iodo, méthanesul-

fonyle, méthanesulfonyloxy, p-toluènesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy).

On conduit avantageusement la réaction en présence d'une base convenable, par exemple un carbonate ou bicarbonate de métal alcalin tel que le carbonate ou le bicarbonate de sodium ou de potassium, ou d'une base organique, par exemple une amine tertiaire telle que la triéthylamine. On conduit avantageusement la réaction dans un solvant ou diluant convenable, par exemple un alcanol en C₁ à C₄ tel que le méthanol, l'éthanol ou le butanol, un solvant non polaire tel que le dioxanne ou l'éther de diphenyle ou un solvant polaire tel que le N,N-diméthylformamide ou la N-méthylpyrrolidone, et habituellement à une température comprise dans la plage de 40 à 180°C.

Des dérivés hétérocycliques de formule VI dans laquelle Y¹ est un radical halogéno peuvent être obtenus, par exemple, par halogénéation des 4-pyrimidones correspondantes, elles-mêmes déjà connues ou pouvant être préparées par analogie avec celles qui sont connues, en utilisant des modes opératoires bien connus dans l'art antérieur et décrits dans des ouvrages classiques de chimie organique tels que "Chemistry of Heterocyclic Compounds" publié sous la direction de Weissberger. Par exemple, les composés de formule VI peuvent être obtenus par réaction de la 4-pyrimidone correspondante avec l'oxychlorure de phosphore en l'absence d'un solvant ou en présence d'un solvant ou diluant inerte tel que le toluène ou le dioxanne et à une température comprise dans la plage de 60 à 110°C. Des composés de formule VII dans laquelle Y¹ est un groupe méthanesulfonyloxy, p-toluènesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy et R¹ et R³ représentent autre chose que l'hydrogène peuvent être obtenus, par exemple, par acylation de la 4-pyrimidone correspondante avec le chlorure de sulfonyle correspondant, dans des conditions classiques. Des composés de formule VI dans laquelle Y¹ est un groupe méthanesulfonyle peuvent être obtenus par alkylation de la

mercaptopyrimidine correspondante, elle-même connue ou obtenue par analogie avec celles qui sont connues, l'opération étant suivie d'une oxydation dans des conditions classiques. Les amines de formule XIIIa, XIIIb et XIIIc
5 peuvent être obtenues, par exemple, à partir du composé correspondant de formules VIIa, VIIb et respectivement VIIc par réaction avec l'amine appropriée de formule R^4NH_2 , dans des conditions classiques.

(e) Pour les composés de formule I dans laquelle A^1
10 est un groupe de structure partielle IIc où Zc est un groupe de formule CF_3SO_2NH- , on fait réagir un composé de formule XIV avec l'anhydride d'acide trifluorométhanesulfonique.

On conduit avantageusement la réaction en présence d'une base telle que la triéthylamine et avantageu-
15 sement dans un solvant ou diluant convenable, par exemple le dichlorométhane, et à une température comprise dans une plage allant de $-78^\circ C$ à la température ambiante. Les composés de formule XIV peuvent être obtenus par alkylation d'un composé de formule V avec un composé de formule XV (lui-même obtenu
20 en utilisant des modes opératoires analogues à ceux qui ont été décrits dans les documents EPA 429 257 et 430 709) en utilisant des conditions analogues à celles du procédé (c) ci-dessus, l'opération étant suivie de la réduction du groupe nitro dans le composé intermédiaire obtenu, par exemple par
25 hydrogénation catalytique classique.

Ensuite, les composés de formule I dans laquelle Za, Zb ou Zc est un groupe 1H-tétrazole-5-yle peuvent être obtenus par transformation par étapes d'un composé de formule I dans laquelle Za, Zb ou Zc est un groupe acide ou respec-
30 tivement ester carboxylique en le nitrile correspondant dans des conditions classiques, cette transformation étant suivie de la réaction du nitrile avec un azoture tel qu'un azoture de métal alcalin, avantageusement en présence d'un halogénure d'ammonium et de préférence en présence d'un solvant polaire
35 convenable tel que le N,N-diméthylformamide et à une tempéra-

ture comprise par exemple dans la plage de 50 à 160°C.

Ensuite, les composés de formule I dans laquelle Za, Zb ou Zc est un groupe $-\text{CO.NH.}(1\text{H-tétrazole-5-yle})$, un groupe de formule $-\text{CO.NH.SO}_2\text{R}^8$ ou un groupe ester peuvent être obtenus, par exemple, par réaction d'un acide carboxylique de formule I dans laquelle Za, Zb et Zc représentent un groupe carboxy (ou un dérivé réactif de cet acide) avec le 5-aminotétrazole, un sulfonamide de formule $\text{NH}_2.\text{SO}_2\text{R}^8$ ou un sel correspondant (par exemple un sel de métal alcalin) ou un alcool approprié ou l'un de ses sels (par exemple un sel de métal alcalin). Des dérivés réactifs convenables comprennent, par exemple, le chlorure, le bromure, l'azide, l'anhydride et l'anhydride mixte avec l'acide formique ou l'acide acétique de l'acide carboxylique de formule I comme défini ci-dessus.

Lorsqu'on utilise la forme acide libre, on conduit généralement la réaction en présence d'un agent déshydratant convenable tel que le dicyclohexylcarbodiimide ou le 3-(3-diméthylaminopropyl)-1-éthylcarbodiimide en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la pyridine.

Lorsqu'on utilise un dérivé réactif, on conduit la réaction en présence d'une base comme mentionné ci-dessus ou bien, pour la préparation d'un composé de formule I dans laquelle Za, Zb ou Zc est un groupe de formule $-\text{CO.NH.SO}_2\text{R}^8$ ou un groupe ester, on utilise le sulfonamide ou le composé hydroxylé sous forme d'un sel, tel que son sel de métal alcalin (en particulier son sel de lithium, de sodium ou de potassium). On conduit généralement la réaction en présence d'un diluant ou solvant convenable tel que le dioxanne, l'éther de tertibutyle et de méthyle ou le tétrahydrofuranne et à une température comprise, par exemple dans la plage de 0 à 60°C.

Ensuite, lorsqu'on désire un sel non toxique d'un composé de formule I, on peut l'obtenir, par exemple, par réaction avec la base appropriée apportant un cation physiologiquement acceptable, ou avec l'acide approprié apportant un anion physiologiquement acceptable, ou par tout autre

procédé classique de formation d'un sel.

En outre, lorsqu'on désire une forme optiquement active d'un composé de formule I, on peut mettre en oeuvre l'un des procédés mentionnés ci-dessus en utilisant une matière de départ optiquement active. En variante, la forme racémique d'un composé de formule I dans laquelle Za, Zb ou Zc est un groupe acide peut être dédoublée, par exemple, par réaction avec une forme optiquement active d'une base organique convenable, par exemple l'éphédrine, l'hydroxyde de N,N,N-triméthyl(1-phényléthyl)ammonium ou la 1-phényléthylamine, puis fractionnement classique du mélange diastéréoisomérique de sels ainsi obtenu, par exemple par cristallisation fractionnée dans un solvant convenable tel qu'un alcool en C₁ à C₄, après quoi la forme optiquement active du composé de formule I peut être libérée par traitement avec un acide par un mode opératoire classique, en utilisant par exemple un acide minéral aqueux tel que l'acide chlorhydrique dilué.

Conformément à un autre aspect de l'invention, il est proposé un procédé de production d'un composé de formule I dans laquelle A¹ est un groupe de structure partielle IIa dans laquelle Za est un groupe tétrazolyle, B¹ est un groupe p-phénylène portant facultativement un substituant choisi entre des substituants alkyle en C₁ à C₄, alkoxy en C₁ à C₄, halogéno, alcanoyle en C₁ à C₄, trifluorométhyle, cyano et nitro et R¹, R², R³, R⁴ et Ra ont l'une quelconque des définitions données ci-dessus ; procédé qui comprend la réaction d'un composé de formule XVI dans laquelle P¹ est un groupe phényle déficitaire en électrons ou un groupe pyrimidyle ou pyridyle ; Re est l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₄, alkoxy en C₁ à C₄, un radical halogéno, un groupe alcanoyle en C₁ à C₄, trifluorométhyle, cyano ou nitro ; et R¹, R², R³, R⁴ et Ra ont l'une quelconque des valeurs indiquées ci-dessus ; avec une base choisie entre un hydroxyde, un alcanolate en C₁ à C₁₂, un alcanethiolate en C₁ à C₁₂,

un phénolate, un thiophénolate ou un diphénylphosphure de métal alcalin, tout noyau phénylique de ces trois derniers groupes pouvant facultativement porter un substituant alkyle en C₁ à C₄, alkoxy en C₁ à C₄ ou halogéno.

- 5 Une valeur particulière pour P¹ comprend par exemple un groupe phényle portant 1, 2 ou 3 groupes attirant des électrons, choisis indépendamment entre des groupes nitro, cyano et trifluorométhyle.

Une valeur particulière pour Re lorsqu'il s'agit
10 d'un groupe alkyle est, par exemple, un groupe méthyle ou éthyle ; lorsqu'il s'agit d'un groupe alkoxy, c'est par exemple un groupe méthoxy ou éthoxy ; et lorsqu'il s'agit d'un radical halogéno, c'est par exemple un radical fluoro, chloro, bromo ou iodo.

- 15 Une valeur particulière pour une base comprend à titre d'exemple les bases suivantes :

pour un hydroxyde de métal alcalin : hydroxyde de sodium ou de potassium ;

pour un alcanolate de métal alcalin : alcanolate en C₁ à C₈
20 de métal alcalin, par exemple alcoolate en C₁ à C₄ de métal alcalin tel que méthylate, éthylate, propylate ou butylate de sodium ou de potassium ;

pour un alcanethiolate de métal alcalin : alcanethiolate en C₁ à C₈ de métal alcalin, par exemple alcanethiolate en C₁ à
25 C₄ de métal alcalin tel que méthanethiolate, éthanethiolate, propanethiolate ou butanethiolate de sodium ou de potassium.

Une valeur particulière pour un substituant facultatif du groupe phényle d'un phénolate, thiophénolate ou diphénylphosphure de métal alcalin, lorsqu'il s'agit d'un
30 groupe alkyle, est par exemple un groupe méthyle ou éthyle ; lorsqu'il s'agit d'un groupe alkoxy, par exemple un groupe méthoxy ou éthoxy ; et lorsqu'il s'agit d'un radical halogéno, c'est par exemple un radical fluoro, chloro ou bromo.

Une valeur appréciée pour P¹ est par exemple un
35 groupe nitrophényle, notamment 4-nitrophényle.

Une valeur appréciée pour X est par exemple un groupe p-phénylène non substitué.

Une base particulièrement appréciée est un alcanethiolate de métal alcalin tel que le propanethiolate de sodium ou de potassium, un alcanolate de métal alcalin tel que l'éthylate de sodium ou de potassium ou un thiophénolate de métal alcalin tel que le 4-fluorothiophénolate de sodium ou de potassium.

Il y a lieu de remarquer que lorsque la base est un alcanolate, un alcanethiolate, un phénolate, un thiophénolate ou un diphénylphosphure de métal alcalin, cette base peut être engendrée in situ à partir de l'alcanol, de l'alcanethiol, du phénol, du thiophénol ou de la diphénylphosphine correspondant, avec une base convenable contenant un métal alcalin telle qu'un hydruure de métal alcalin, par exemple l'hydruure de lithium, potassium ou sodium.

Le procédé de l'invention est particulièrement utile pour la préparation de composés de formule I dans laquelle le groupe tétrazolyle occupe la position ortho par rapport au groupe phényle adjacent.

On conduit avantageusement la réaction dans un solvant ou diluant organique inerte convenable, par exemple un solvant polaire tel que le N,N-diméthylformamide ou la N-méthylpyrrolidone. En variante, on peut utiliser un alcanol tel que le méthanol ou l'éthanol, par exemple lorsqu'on utilise un hydroxyde ou alcoolate de métal alcalin tel que l'hydroxyde, le méthylate ou l'éthylate de sodium ou de potassium. On conduit généralement la réaction à une température comprise, par exemple, dans la plage de -30°C à 50°C. Il y a lieu de remarquer que le choix de la température dépend de la nature de la base utilisée. Par exemple, lorsqu'on utilise un alcanethiolate ou un alcanolate de métal alcalin, on donne la préférence à une température comprise dans la plage allant de 0°C à la température ambiante.

Des composés de formule XVI peuvent être obtenus par réaction d'un acide boronique de formule XVII avec un composé de formule XVIII dans laquelle P^1 est un groupe phényle déficitaire en électrons ou un groupe pyrimidyle ou pyridyle ayant l'une quelconque des définitions données ci-dessus et W est un groupe bromo, iodo ou trifluorométhane-sulfonyloxy, en présence d'un catalyseur au palladium (0) ou au palladium (II), tel que le tétrakis(triphénylphosphine)-palladium (0) ou le chlorure de palladium (II). On conduit
10 avantageusement la réaction en présence d'une base telle que le carbonate de sodium ou de potassium, dans un solvant ou diluant inerte, par exemple un hydrocarbure tel que le toluène ou le xylène, un éther tel que le dioxanne ou le tétrahydrofuranne, un alcanol en C_1 à C_4 tel que le méthanol
15 ou l'éthanol, l'eau ou un mélange de ces solvants, par exemple un mélange d'eau, de méthanol et de toluène et à une température comprise par exemple dans la plage de 50 à 150°C et avantageusement à la température de reflux ou aux environs de la température de reflux du solvant ou du mélange de
20 solvants que l'on utilise.

Des composés de formule XVII peuvent être obtenus, par exemple, par chauffage au reflux d'un acide 4-méthylphénylboronique dans un solvant tel que le méthylchloroforme avec élimination azéotropique de l'eau, suivi d'une
25 bromation radicalaire du produit que l'on peut effectuer in situ, par exemple avec du brome ou du N-bromosuccinimide en présence d'azo(bis-isobutyronitrile). L'anhydride d'acide 4-bromométhylphénylboronique résultant peut ensuite être utilisé pour alkyler un composé de formule V (en utilisant
30 des conditions d'alkylation analogues à celles qui ont été utilisées dans le procédé (c) décrit ci-dessus), l'opération étant suivie d'une hydrolyse acide, pour former un composé de formule XVII. En variante, le produit venant de l'étape d'alkylation avant l'hydrolyse peut être isolé et amené à
35 réagir directement avec un composé de formule XVIII dans des

conditions analogues à celles qui ont été décrites ci-dessus pour obtenir directement un composé de formule XVI. Dans un autre procédé en variante, un acide 4-méthylphénylboronique et un alcanediol approprié, par exemple le 2,2-diméthylpropane-1,3-diol, peuvent être chauffés au reflux dans un solvant (tel que le cyclohexane) avec élimination azéotropique de l'eau, puis bromation par radicaux libres du produit, opération que l'on peut conduire in situ. Le composé bromométhylrique résultant peut ensuite être amené à réagir par des modes opératoires analogues à ceux qui ont été décrits ci-dessus pour l'anhydride d'acide 4-bromométhylphénylboronique afin d'obtenir directement un composé de formule XVII ou un composé de formule XVI. Des composés de formule XVIII peuvent être obtenus, par exemple, par réaction d'un chlorure de benzoyle convenablement substitué avec une amine de formule $P^1.NH_2$ dans des conditions classiques. L'amide résultant est ensuite, par exemple, amené à réagir avec le chlorure de thionyle en présence de triéthylamine et de N,N-diméthylformamide dans l'acétonitrile à la température ambiante pour former l'iodure d'imidoyle correspondant que l'on fait réagir in situ avec la triéthylamine, l'azoture de sodium et le bromure de tétrabutylammonium à 10-30°C, ce qui donne le composé de formule XVIII.

Ensuite, les étapes facultatives de formation d'un sel non toxique et/ou d'obtention d'une forme optiquement active d'un composé de formule I peuvent être conduites de la manière décrite ci-dessus pour les procédés (a) à (e).

Certains des composés intermédiaires définis dans le présent mémoire sont nouveaux, par exemple les composés de formule IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IXa, IXb et IXc et sont proposés comme autre particularité de l'invention.

Comme indiqué ci-dessus, les composés de formule I produisent des effet pharmacologiques bénéfiques chez les animaux à sang chaud (y compris l'homme) dans des maladies et

des états médicaux dans lesquels une amélioration des propriétés vasoconstrictrices et des propriétés de rétention des liquides du système rénine-angiotensine-aldostérone est désirable, au moins en partie par antagonisation d'une ou
5 plusieurs des actions physiologiques de la substance AII. Les composés de l'invention sont par conséquent utiles dans le traitement de maladies ou d'états médicaux tels que l'hypertension, l'insuffisance cardiaque et/ou l'hyperaldostéronisme chez les animaux à sang chaud (y compris l'homme), ainsi que
10 pour d'autres maladies ou états médicaux dans lesquels le système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle causal important. Les composés de l'invention peuvent aussi être utiles pour le traitement de l'hypertension oculaire, du glaucome, de troubles cognitifs (tels que la maladie
15 d'Alzheimer, l'amnésie, la démence sénile et des troubles d'apprentissage), ainsi que d'autres maladies telles que l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, le post-infarctus du myocarde, des troubles cérébrovasculaires, l'anxiété, la dépression et certaines maladies mentales
20 telles que la schizophrénie.

L'antagonisation d'une ou plusieurs des actions physiologiques de la substance AII et, en particulier, l'antagonisation de l'interaction entre AII et les récepteurs médiateurs de ses effets sur un tissu cible, peuvent être
25 déterminées à l'aide d'une ou plusieurs des méthodes classiques de laboratoire suivantes :

Test A : Cette méthode in vitro implique l'incubation du composé d'essai initialement à une concentration de 100 micromoles (ou moins) dans un mélange tamponné contenant des
30 concentrations déterminées de substance AII marquée par un élément radioactif et une fraction de membrane extérieure de cellule préparée à partir d'un tissu cible d'angiotensine convenable. Dans ce test, la source de membranes extérieures de cellules est la glande surrénale de cobaye dont la réponse
35 à la substance AII est bien connue. L'interaction de la

substance AII marquée par un élément radioactif avec ses récepteurs (estimée d'après le marqueur radioactif lié à la fraction de membrane en particules après élimination du marqueur radioactif non lié par une méthode de filtration rapide comme cela est classique dans de telles études) est antagonisée par des composés qui se lient également aux sites récepteurs de la membrane et le degré d'antagonisation (observé dans le test comme déplacement de la radioactivité liée à la membrane) est déterminé aisément par comparaison de la radioactivité liée au récepteur en présence du composé d'essai à la concentration d'essai spécifiée, avec une valeur témoin déterminée en l'absence du composé d'essai. Des composés présentant un déplacement d'au moins 50 % de la liaison de la substance AII marquée par la radioactivité à une concentration de 10^{-4} M sont testés à nouveau par ce mode opératoire à des concentrations plus basses afin de déterminer leur activité. Pour la détermination de la concentration CI_{50} (concentration pour le déplacement de 50 % de la liaison de la substance AII marquée par la radioactivité), on choisit ordinairement des concentrations du composé d'essai afin de rendre l'essai possible sur au moins quatre ordres de grandeur centrés autour de la valeur CI_{50} approximative prédite, la valeur CI_{50} étant ensuite déterminée d'après un graphique représentant la variation du pourcentage de déplacement en fonction de la concentration du composé d'essai.

En général, des composés acides de formule I tels que définis ci-dessus montrent une inhibition importante dans le Test A à une concentration égale ou très inférieure à 50 micromoles.

Test B : Ce test in vitro implique la mesure des effets d'antagonisation produits par le composé d'essai contre les contractions, induites par la substance AII, de l'aorte isolée de lapin, maintenue dans une solution physiologique de sel à 37°C. Pour assurer la spécificité de l'effet du composé

à l'égard de l'antagonisation de la substance AII, on peut aussi déterminer l'effet du composé testé sur les contractions induites par la noradrénaline dans la même préparation.

En général, des composés acides de formule I tels
5 que définis ci-dessus montrent une inhibition importante dans le Test B à une concentration finale de 50 micromoles ou beaucoup moins. [Remarque : des composés de formule I dans laquelle Za, Zb ou Zc est un groupe ester ne montrent généralement qu'une faible activité dans les tests A ou B in
10 vitro].

Test C : Ce test in vivo implique l'utilisation de rats en phase terminale d'anesthésie ou conscients chez lesquels une sonde artérielle a été implantée sous anesthésie en vue de la mesure de variations de la pression sanguine. Les effets
15 d'antagonisation de la substance AII du composé d'essai après administration orale ou parentérale sont évalués en fonction des réponses pressives induites par l'angiotensine II. Pour assurer la spécificité de l'effet du composé testé sur les réponses pressives induites par la vasopressine, on peut
20 aussi déterminer cet effet sur la même préparation.

Les composés de formule I montrent en général des propriétés spécifiques d'antagonisation de la substance AII dans le Test C à la dose de 50 mg/kg de poids corporel ou à une dose bien inférieure, sans aucun effet toxicologique ou
25 autre effet pharmacologique indésirable manifeste.

Test D : Ce test in vivo implique la stimulation de la biosynthèse endogène de la substance AII chez diverses espèces comprenant le rat, le ouistiti et le chien que l'on soumet à un régime à faible teneur en sodium et auxquelles on
30 administre des doses journalières appropriées d'un salurétique appelé frusemide. Le composé d'essai est ensuite administré par voie orale ou parentérale à l'animal auquel une sonde artérielle a été implantée sous anesthésie pour la mesure de variations de la pression sanguine.

En général, les composés de formule I présentent des propriétés d'antagonisation de la substance AII dans le Test D comme mis en évidence par une réduction importante de la pression sanguine à une dose de 50 mg/kg de poids corporel ou bien inférieure, sans aucun effet toxicologique ni autre effet pharmacologique indésirable manifeste.

Les composés de formule I sont généralement administrés à des fins thérapeutiques ou prophylactiques à des animaux à sang chaud (y compris l'homme) nécessitant un tel traitement sous forme d'une composition pharmaceutique, comme cela est bien connu dans le domaine de la pharmacie. Selon une autre particularité de l'invention, il est proposé une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule I ou un sel tel que défini ci-dessus, en association avec un diluant ou support acceptable du point de vue pharmaceutique. Ces compositions peuvent se présenter avantageusement sous une forme qui convient pour l'administration orale (par exemple comprimé, gélule, solution, suspension ou émulsion) ou l'administration parentérale (par exemple sous forme d'une solution aqueuse ou huileuse injectable ou d'une émulsion injectable).

Les composés de formule I, ou un sel non toxique de ces composés, peuvent aussi être administrés avantageusement à des fins thérapeutiques ou prophylactiques conjointement avec un autre agent pharmacologique connu en général comme étant intéressant à utiliser dans le traitement d'un ou plusieurs des états médicaux ou pathologiques indiqués ci-dessus, par exemple un bêta-bloquant (tel que l'aténolol), un agent de blocage des vannes à calcium (par exemple la nifédipine), un inhibiteur de l'enzyme transformant l'angiotensine (ACE) (par exemple le lisinopril) ou un diurétique (par exemple le furosémide ou l'hydrochlorothiazide). Il y a lieu de remarquer que cette thérapie d'association constitue un autre aspect de la présente invention.

En général, un composé de formule I (ou un sel acceptable du point de vue pharmaceutique de ce composé, selon le cas) est généralement administré à l'homme de manière qu'il reçoive par exemple une dose journalière orale allant jusqu'à 50 mg/kg de poids corporel (et de préférence jusqu'à 10 mg/kg) ou une dose journalière parentérale allant jusqu'à 5 mg/kg de poids corporel (et de préférence jusqu'à 1 mg/kg), en doses divisées si nécessaire, la quantité précise de composé (ou de sel) administrée et la voie et la forme d'administration dépendant du poids, de l'âge et du sexe du patient que l'on traite et de la maladie particulière ou de l'état médical particulier en traitement conformément à des principes bien connus dans le domaine médical.

En plus de leur utilisation mentionnée ci-dessus en médecine thérapeutique chez l'homme, les composés de formule I sont aussi utiles en médecine vétérinaire pour le traitement d'états similaires affectant des animaux à sang chaud présentant un intérêt commercial, tels que chiens, chats, chevaux et bovins. En général, pour un tel traitement, les composés de formule I sont généralement administrés en une quantité et d'une manière analogues à celles qui ont été décrites ci-dessus pour l'administration à des êtres humains. Les composés de formule I présentent aussi un intérêt comme outils pharmacologiques dans la mise au point et la normalisation de tests d'évaluation des effets de la substance AII chez les animaux de laboratoires tels que chats, chiens, lapins, singes, rats et souris, en tant que partie de la recherche continue d'agents thérapeutiques nouveaux et perfectionnés.

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs suivants dans lesquels, sauf spécification contraire :

- (i) les concentrations et les évaporations ont été effectuées à l'évaporateur rotatif sous vide ;

- (ii) les opérations ont été conduites à la température ambiante, c'est-à-dire dans la plage de 18 à 26°C ;
- (iii) la chromatographie sur colonne flash a été effectuée sur gel de silice Merck Kieselgel 60 (Art. N° 9385) de la firme E. Merck de Darmstadt, Allemagne ;
- (iv) les rendements, lorsqu'ils sont indiqués, ne servent qu'à aider le lecteur et ne représentent pas nécessairement le maximum pouvant être atteint par une exploitation appliquée du procédé ;
- 10 (v) les spectres de résonance magnétique des protons ont été normalement déterminés à 200 MHz dans du CDCl_3 en utilisant du tétraméthylsilane (TMS) comme étalon interne, et ils sont exprimés par les déplacements chimiques (valeurs delta) en parties par million par rapport au TMS, avec
- 15 utilisation des abréviations classiques pour la désignation des principaux pics : s, singulet ; m, multiplet ; t, triplet ; l, large ; d, doublet ;
- (vi) les spectres de résonance magnétique des noyaux de ^{13}C ont été normalement déterminés à 100 MHz dans du CDCl_3 ou du d_6 -diméthylsulfoxyde (d_6 -DMSO) en utilisant le signal
- 20 du solvant comme étalon interne et ils sont exprimés par les dérivés chimiques (valeurs delta) en parties par million par rapport au TMS ; et
- (vii) tous les produits finals ont présenté des
- 25 microanalyses satisfaisantes.

EXEMPLE 1

De l'acide chlorhydrique concentré (0,5 ml) a été ajouté à une solution de 2,6-diméthyl-4-[N-(2'-(2-triphénylméthyl-2H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]pyrimidine

30 (A) (0,5 g) dans du méthanol et le mélange a été agité pendant 10 minutes. La matière volatile a été chassée par évaporation et le résidu a été purifié par cristallisation dans un mélange d'isopropanol et d'éthanol en donnant le chlorhydrate de 2,6-diméthyl-4-[N-(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]pyrimidine (138 mg) sous forme

35

d'une substance solide d'un blanc légèrement sale, fondant à 248-252°C (décomposition) ; RMN (d_6 -DMSO) : 2,37 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,63 (d, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,43-7,66 (m, 4H), 9,29 (large s, 1H) ; spectre de masse (bombardement positif par atomes rapides (FAB positif), DMSO/méthanol/alcool nitrobenzylique) : 358(M+H)⁺ ; micro-analyse, trouvé : C, 60,1 ; H, 5,3 ; N, 23,4 % ; $C_{20}H_{19}N_7 \cdot HCl \cdot 0,25C_2H_5OH \cdot 0,25H_2O$ nécessite : C, 60,0 ; H, 5,4 ; N, 23,2 %.

10 La matière de départ A a été préparée comme suit :

(i) On a ajouté de la 4-amino-2,6-diméthylpyrimidine (B) (2,5 g) à une suspension d'hydruure de sodium (dispersion à 60 % dans l'huile minérale ; 1,11 g) dans du N,N-diméthylformamide (DMF) (180 ml) et on a agité le mélange pendant 15 6 heures. On a ajouté du 5-[2-(4'-bromométhylbiphényle)]-2-triphénylméthyl-2H-tétrazole (14,8 g) (obtenu comme décrit dans la demande de brevet européen publiée sous le N° 291 969) et on a agité le mélange pendant 16 heures. Le 20 solvant a été chassé par évaporation et le résidu a été partagé entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau. La phase organique a été séparée, lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium et déshydratée. Le solvant a été chassé par évaporation et le résidu a été purifié par chromatographie flash avec élution par un mélange acétate d'éthyle/méthanol (49:1 en volume). Les fractions contenant le composé 25 désiré ont été rassemblées et le solvant a été chassé par évaporation. Le résidu a encore été purifié par chromatographie flash avec élution par un mélange dichlorométhane/méthanol (19:1 en volume), ce qui a donné la 2,6-diméthyl-4-[N-(2'-(1H-triphénylméthyl-2H-tétrazole-5-yl)biphényle-4-yl-méthyl)amino]pyrimidine (A) (1,52 g) sous forme d'une mousse blanche ; RMN ($CDCl_3$) : 2,26 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,41 (d, 2H), 4,88 (large s, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,86-6,97 (m, 6H), 35 7,02-7,17 (m, 4H), 7,19-7,55 (m complexe, 12H), 7,96 (m,

1H) ; spectre de masse (FAB positif, méthanol/alcool nitrobenzylique) : $600(M+H)^+$.

EXEMPLE 2-7

- En utilisant un mode opératoire analogue à celui qui a été décrit dans l'Exemple 1, mais en partant du composé approprié de formule IVa dans laquelle La est un groupe triphénylméthyle, on a obtenu les composés de formule I suivants (dans lesquels A¹ est un groupe de structure partielle IIa) en des rendements de 52-92 %.
- 10 (Exemple 2) : Chlorhydrate de 2,6-diméthyl-4-[N-méthyl-N-(2'-(1H-tétrazole-5-yl)-biphényl-4-ylméthyl)amino]pyrimidine sous forme d'une substance solide, fondant à 222-226°C ; RMN (d₆-DMSO/acide d₄-acétique) : 2,41, 2,46 (d de s, 3H), 2,56, 2,58 (d de s, 3H), 3,17, 3,32 (d de s, 3H), 4,85, 5,05 (d de s, 2H), 6,75, 6,9 (d de s, 1H), 7,05-7,4 (m complexe, 4H), 7,45-7,8 (m complexe, 4H) ; spectre de masse (FAB positif, glycérol/méthanol) : $372(M+H)^+$; microanalyse, trouvé : C, 61,3 ; H, 5,2 ; N, 26,6 % ; C₂₁H₂₁N₇.HCl nécessite C, 61,8 ; H, 5,44 ; N, 24,0 %.
- 20 (Exemple 3) : Chlorhydrate de 2-éthyl-4-[(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]-5,6,7,8-tétrahydroquinazoline sous forme d'une substance solide fondant à 277-278°C ; RMN (d₆-DMSO) : 1,19 (t, 3H), 1,78 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,74 (q, 2H), 4,70 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,56 (m, 4H), 9,05 (t, 1H) ; spectre de masse (FAB positif méthanol/alcool nitrobenzylique) : $412(M+H)^+$; microanalyse, trouvé : C, 64,1 ; H, 5,9 ; N, 21,8 % ; C₂₄H₂₅N₇.HCl nécessite : C, 64,3 ; H, 5,8 ; N, 21,9 %.
- 30 (Exemple 4) : Chlorhydrate de 2,6-diméthyl-5-iodo-4-[(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]pyrimidine sous forme d'une substance solide fondant à 221-223°C ; RMN (d₆-DMSO) : 2,40 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,72 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,64 (m, 4H), 8,92 (large t, 1H) ; spectre de masse (FAB positif, DMSO/glycérol) : $484(M+H)^+$; micro-
- 35 analyse, trouvé : C, 45,8 ; H, 3,7 ; N, 18,6 % ;

$C_{20}H_{18}IN_7.HCl$ nécessite : C, 46,2 ; H, 3,7 ; N, 18,9 %.

(Exemple 5) : Chlorhydrate de 2-éthyl-4-[(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]quinazoline sous forme d'une substance solide fondant à 256-257°C ; RMN (d_6 -DMSO) : 1,31 (t, 3H), 2,93 (q, 2H), 4,95 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,60 (m, 5H), 7,88 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 10,83 (t, 1H) ; spectre de masse (FAB positif, DMSO/méthanol/alcool nitrobenzylique) : 408(M+H)⁺ ; microanalyse, trouvé : C, 64,3 ; H, 5,0 ; N, 21,6 % ;
 10 $C_{24}H_{21}N_7.HCl.0,25CH_3OH$ nécessite : C, 64,4 ; H, 5,1 ; N, 21,7 %.

(Exemple 6) : Chlorhydrate de 2,6-diéthyl-5-iodo-4-[(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]pyrimidine sous forme d'une substance solide fondant à 226-229°C ; RMN (d_6 -DMSO) : 1,18 (d de t, 6H), 2,80 (d de q, 4H), 4,7 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,85 (m, 4H), 8,9 (large s, 1H) ; spectre de masse (FAB positif, DMSO/alcool nitrobenzylique) : 512(M+H)⁺ ; microanalyse, trouvé : C, 48,6 ; H, 4,2 ; N, 17,8 % ; $C_{22}H_{22}IN_7.HCl$ nécessite : C, 48,2 ; H, 4,2 ; N, 17,9 %.
 20

(Exemple 7) : 2,4-diéthyl-8-[(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)]pyrido[2,3-d]pyrimidine-7(8H)-one sous forme d'une substance solide fondant à 214-215°C ; RMN (d_6 -DMSO) : 1,26 (d de t, 6H), 2,89 (q, 2H), 3,05 (q, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,56 (m, 4H), 8,21 (d, 1H) ; spectre de masse (FAB positif, méthanol/alcool nitrobenzylique) : 438(M+H)⁺ ; microanalyse, trouvé : C, 67,1 ; H, 5,4 ; N, 21,5 % ; $C_{25}H_{23}N_7O.0,5H_2O$ nécessite : C, 67,2 ; H, 5,4 ; N, 21,9 %.
 25

30 Les matières de départ de formule IVa que l'on doit utiliser dans les Exemples 2-7, qui correspondent à la matière de départ A de l'Exemple 1, ont été obtenues en des rendements de 30-75 % par le même mode opératoire que celui qui est décrit dans la partie (i) de l'Exemple 1, comme
 35 suit :

(Exemple 2A) : 2,6-diméthyl-4-[N-méthyl-N-(2'-(2-triphénylméthyl-2H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]pyrimidine sous forme d'une substance solide fondant à 155°C (décomposition) ; RMN (CDCl₃) : 2,31 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 6,6-6,92 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,15-7,4 (m complexe, 10H), 7,45 (m, 2H), 7,95 (m, 1H) ; spectre de masse (FAB positif, DMSO/méthanol/alcool nitrobenzylique) : 614(M+H)⁺.

(Exemple 3A) : 2-éthyl-4-[(2'-(2-triphénylméthyl-2H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]-5,6,7,8-tétrahydroquinazoline sous forme d'une substance solide fondant à 190-192°C ; RMN (CDCl₃) : 1,32 (t, 3H), 1,75 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,74 (q, 2H), 4,5 (large t, 1H), 4,64 (d, 2H), 6,91 (m, 6H), 7,10 (s, 4H), 7,25 (m complexe, 10H), 7,48 (m, 2H), 7,95 (m, 1H).

(Exemple 4A) : 2,6-diméthyl-5-iodo-4-[(2'-(2-triphénylméthyl-2H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]pyrimidine sous forme d'une substance solide ; RMN (CDCl₃) : 2,48 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,62 (d, 2H), 5,55 (large t, 1H), 6,92 (m, 6H), 7,10 (m, 4H), 7,26 (m complexe, 10H), 7,48 (m, 2H), 7,95 (m, 1H).

(Exemple 5A) : 2-éthyl-4-[(2'-(2-triphénylméthyl-2H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]quinazoline sous forme d'une mousse ; RMN (CDCl₃) : 1,39 (t, 3H), 2,92 (q, 2H), 4,79 (d, 2H), 5,55 (large t, 1H), 6,90 (m, 6H), 7,26 (m complexe, 15H), 7,41 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,98 (m, 1H).

(Exemple 6A) : De la 4-amino-2,6-diéthyl-5-iodopyrimidine (320 mg) a été ajoutée à un mélange de tertibutylate de potassium (130 mg) et de 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclo-octadécane (20 mg) dans du THF (25 ml) et le mélange a été agité pendant 5 minutes. Une solution de 5-[2-(4'-bromométhylbiphényl)]-2-triphénylméthyl-2H-tétrazole (111 mg) dans du tétrahydrofuranne (THF) (2 ml) a été ajoutée et le mélange a été agité pendant 4 heures. Le solvant a été chassé par

évaporation et le résidu a été partagé entre de l'acétate d'éthyle et une solution saturée de chlorure de sodium. La phase aqueuse a été séparée, extraite à l'acétate d'éthyle et les extraits organiques rassemblés ont été déshydratés. Le solvant a été chassé par évaporation et le résidu a été purifié par chromatographie flash avec élution par un mélange éther de diéthyle/hexane (2:3 en volume), ce qui a donné la 2,6-diéthyl-5-iodo-4-[(2'-(2-triphénylméthyl)-2H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amino]pyrimidine sous forme d'une mousse ; RMN (CDCl₃) : 1,25 (double t, 6H), 2,82 (d de q, 4H), 4,36 (d, 2H), 5,68 (large s, 1H), 6,92 (m, 6H), 7,09 (s, 4H), 7,26 (m complexe, 8H), 7,38 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,95 (m, 1H).

(Exemple 7A) : La 2,4-diéthyl-8-[(2'-(2-triphénylméthyl)-2H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-7(8H)-one a été obtenue par un mode opératoire analogue à celui qui a été décrit dans l'Exemple 6A sous forme d'une substance solide ; RMN (CDCl₃) : 1,35 (t, 6H), 3,0 (d de q, 4H), 5,60 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,93 (m, 6H), 7,04 (d, 2H), 7,35 (m complexe, 14H), 7,83 (d, 1H), 7,89 (m, 1H).

Les matières de départ nécessaires de formule V utilisées dans les Exemples 2 à 4, correspondant au composé B dans l'Exemple 1, ont été obtenues comme suit :

(Exemple 2B) : Une solution 8M de méthylamine dans l'éthanol (6,2 ml) a été ajoutée à une solution de 6-chloro-2,4-diméthylpyrimidine (1,42 g) (obtenue comme décrit dans Chem. Ber., 1902, 35, 1576) dans l'éthanol (5 ml) et le mélange a été agité pendant 16 heures. Le solvant a été chassé par évaporation et le résidu a été partagé entre une solution de carbonate de sodium 0,25M (50 ml) et de l'acétate d'éthyle (25 ml). La phase aqueuse a été séparée et extraite à l'acétate d'éthyle (2 x 25 ml). Les extraits organiques rassemblés ont été lavés avec une solution saturée de chlorure de sodium et déshydratés. Le solvant a été chassé par évaporation et le résidu a été trituré avec de l'acétate

d'éthyle en donnant la 2,6-diméthyl-4-(N-méthylamino)-pyrimidine (1,07 g) sous forme d'une substance solide jaune pâle ; RMN (CDCl_3) : 2,33 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,09 et 2,92 (deux s, 3H), 5,2 (large s, 1H), 6,00 (s, 1H) ; spectre de masse (IC, ammoniac) : 138(M+H)⁺.

(Exemple 3b) : (i) Une solution de chlorhydrate de propionamidine (2,7 g) dans l'éthanol (25 ml) a été ajoutée à une solution de sodium (600 mg) dans de l'éthanol (25 ml) et le mélange a été agité pendant 10 minutes. Du cyclohexanone-2-carboxylate d'éthyle (4,25 g) a été ajouté et le mélange a été agité pendant deux jours puis chauffé au reflux pendant une heure. Le solvant a été chassé par évaporation et de la glace a été ajoutée au résidu. Le mélange a été ensuite extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 50 ml). Les extraits rassemblés ont été lavés à l'eau, avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis déshydratés (MgSO_4). Le solvant a été chassé par évaporation et le résidu a été trituré avec de l'hexane. La matière solide résultante a été recueillie par filtration en donnant la 4-hydroxy-2-éthyl-5,6,7,8-tétrahydroquinazoline (C) (1,1 g) sous forme d'une substance solide fondant à 199-200°C ; RMN (CDCl_3) : 1,33 (t, 3H), 1,77 (m, 4H), 2,5 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 12,5 (large s, 1H) ; spectre de masse (IC, ammoniac) : 179 (M+H)⁺.

(ii) Une solution du composé C (100 mg) dans de l'oxychlorure de phosphore (2 ml) a été chauffée au reflux pendant 45 minutes. Le mélange a été refroidi à la température ambiante et la matière volatile a été chassée par évaporation. De la glace a été ajoutée au résidu et le mélange a été alcalinisé avec du bicarbonate de sodium. Le mélange a été extrait à l'acétate d'éthyle et l'extrait a été déshydraté (MgSO_4). Le solvant a été chassé par évaporation en donnant la 4-chloro-2-éthyl-5,6,7,8-tétrahydroquinazoline (D) (92 mg) sous forme d'une substance solide de bas point de fusion ; RMN (CDCl_3) : 1,33 (t, 3H), 1,66 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,85 (m, 4H) ; spectre de masse (IC, ammoniac) : 196,

198(M+H)⁺.

- (iii) Le composé D (4,7 g) a été ajouté à une solution saturée d'ammoniac dans l'éthanol (50 ml) et le mélange a été chauffé à 135°C dans un tube scellé, pendant 12 heures. La matière volatile a été chassée par évaporation et le résidu a été partagé entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau. La phase organique a été séparée et le solvant a été chassé par évaporation. Le résidu a été purifié par chromatographie flash avec élution par un mélange acétate d'éthyle/méthanol (9:1 en volume), ce qui a donné la 4-amino-2-éthyl-5,6,7,8-tétrahydroquinazoline (2,1 g) sous forme d'une substance solide fondant à 184°C ; RMN (d₆-DMSO) : 1,15 (t, 3H), 1,7 (m, 4H), 2,25 (large s, 2H), 2,5 (m, 4H), 6,25 (large s, 2H) ; spectre de masse (IC, ammoniac) : 178(M+H)⁺.
- 15 (Exemple 4B) : Du bis(trifluoracétoxy)iodobenzène (4,3 g) et de l'iode (1,27 g) ont été ajoutés à une solution de 4-amino-2,6-diméthylpyrimidine (1,23 g) dans du dichlorométhane (30 ml) et du méthanol (70 ml) et la mélange a été agité pendant 16 heures. Le solvant a été chassé par évaporation et une solution à 5 % de métabisulfite de sodium (50 ml) a été ajoutée au résidu. Le mélange a été alcalinisé avec du bicarbonate de sodium et la matière solide résultante a été recueillie par filtration en donnant la 6-iodo-2,4-diméthylpyrimidine (1,5 g) sous forme d'une substance solide jaune fondant à 133-134°C ; RMN (d₆-DMSO) : 2,26 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 6,73 (large s, 2H) ; spectre de masse (IC, ammoniac) : 250(M+H)⁺.
- 25

- (Exemple 5B) : (i) Un mélange de 2-aminobenzamide (13,6 g), de propionylacétate de méthyle (26,6 ml) et d'acide p-toluènesulfonique (150 mg) dans du benzène (200 ml) a été chauffé au reflux pendant 6 heures avec élimination azéotrope de l'eau. Le mélange a été refroidi à la température ambiante et le solvant a été chassé par évaporation. Le résidu a été dissous dans un mélange eutectique de diphényle et d'éther de diphényle (1:2,77 en volume) (10 ml) et la
- 30
- 35

solution a été ajoutée à un mélange eutectique au reflux de diphényle et d'éther de diphényle (1:2,77 en volume) (40 ml). Le mélange a été chauffé au reflux pendant 20 minutes puis refroidi à la température ambiante. De l'hexane (200 ml) a
5 été ajouté et le mélange a ensuite été décanté en laissant un résidu solide. Le résidu a été lavé à l'hexane (2 x 200 ml) et recueilli par filtration en donnant la 2-éthyl-4-hydroxyquinazoline (C) (16,9 g) sous forme d'une substance solide brune fondant à 199-201°C ; RMN (d_6 -DMSO) : 1,25 (t, 3H),
10 2,64 (q, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,06 (dd, 1H), 12,12 (large s, 1H).

(ii) Une solution du composé C (1 g) dans de l'oxychlorure de phosphore (12 ml) a été chauffée au reflux pendant 1 heure. Le mélange a été refroidi à la température
15 ambiante et la matière volatile a été chassée par évaporation. De la glace a été ajoutée au résidu et le mélange a été alcalinisé avec du carbonate de potassium. Le mélange a été extrait à l'éther (2 x 10 ml) et les extraits rassemblés ont été déshydratés ($MgSO_4$). Du carbone activé décolorant a été
20 ajouté à la solution dans l'éther et le carbone a ensuite été enlevé par filtration. Le solvant a été chassé par évaporation en donnant la 4-chloro-2-éthylquinazoline (D) (500 mg) sous forme d'une substance solide jaune ; RMN ($CDCl_3$) : 1,4 (t, 3H), 3,10 (q, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,23 (dd, 1H) ; spectre de masse (IC, ammoniac) : 192, 194 ($M+H$)⁺.
25

(iii) Le composé D (600 mg) a été ajouté à une solution saturée d'ammoniac dans l'éthanol (25 ml) et le mélange a été chauffé à 180°C pendant 18 heures. La matière volatile a été chassée par évaporation et une solution saturée de bicarbonate de sodium (25 ml) a été ajoutée au résidu. La matière
30 solide résultante a été recueillie par filtration en donnant la 4-amino-2-éthylquinazoline (B) (250 mg) sous forme d'une substance solide d'un blanc légèrement sale fondant à 214-216°C (décomposition) ; RMN ($CDCl_3$) : 1,39 (t, 3H), 2,87 (q, 2H), 5,58 (large s, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,75 (m, 3H) ; spectre
35

de masse (IC, ammoniac) : $174(M+H)^+$.

(Exemple 6B) : (i) De la 4-chloro-2,6-diéthylpyrimidine (0,86 g) (obtenue de la manière décrite dans J. Chem. Soc., 1963, 5642) a été ajoutée à une solution saturée d'ammoniac dans l'éthanol (50 ml) et le mélange a été chauffé à 135°C dans un tube scellé pendant 16 heures. Le mélange a été refroidi à la température ambiante et le solvant a été chassé par évaporation. Le résidu a été trituré avec de l'éther de diéthyle (3 x 2,5 ml) en donnant le chlorhydrate de 4-amino-2,6-diéthylpyrimidine (C) (0,57 g) sous forme d'une substance solide d'un blanc légèrement sale ; RMN (d_6 -DMSO) : 1,18 (d de t, 6H), 2,55 (q, 2H), 2,66 (q, 2H), 7,6 (large s, 1H) ; spectre de masse (IC, ammoniac) : $152(M+H)^+$.

(ii) En utilisant un mode opératoire analogue à celui qui a été décrit dans l'Exemple 4B, mais en partant du composé (C), on a obtenu en un rendement de 38 % la 4-amino-2,6-diéthyl-5-iodopyrimidine sous forme d'une substance solide ; RMN ($CDCl_3$) : 1,28 (d de t, 6H), 2,71 (q, 2H), 2,85 (q, 2H), 5,42 (large s, 2H) ; spectre de masse (IC, ammoniac) : $278(M+H)^+$.

(Exemple 7B) : (i) On a ajouté de l'iode (20,3 g) à une solution de 2,6-diéthyl-4-hydroxypyrimidine (15,2 g) (obtenue comme décrit dans J. Chem. Soc., 1963, 5642) dans une solution d'hydroxyde de sodium 1M (105 ml) et on a agité le mélange pendant 2 heures. Le produit a été recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché en donnant la 2,6-diéthyl-4-hydroxy-5-iodopyrimidine (C) (14,6 g) sous forme d'une substance solide d'un blanc légèrement sale, fondant à 166-168°C ; RMN (d_6 -DMSO) : 1,13 (d de t, 6H), 2,51 (q, 2H), 2,70 (q, 2H), 12,53 (large s, 1H) ; spectre de masse (IC, ammoniac) : $279(M+H)^+$.

(ii) Un mélange de composé C (556 mg), d'acrylate d'éthyle (0,33 ml), d'acétate de palladium (II) (50 mg) et de triéthylamine (1 ml) dans du DMF (3 ml) a été chauffé à 120°C pendant 6 heures. On a laissé refroidir le mélange à la

- température ambiante et on l'a trituré avec une solution saturée de carbonate de sodium. Le produit a été recueilli par filtration et recristallisé dans de l'acétate d'éthyle en donnant le 3-[(2,6-diéthyl-4-hydroxy)pyrimidine-5-yl]acrylate d'éthyle (D) (200 mg) sous forme d'une substance solide d'un blanc légèrement sale fondant à 171-174°C ; RMN (CDCl₃) : 1,33 (t de t, 9H), 2,80 (d de q, 4H), 4,26 (q, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,70 (d, 1H) ; spectre de masse (IC, ammoniac) : 268(M+NH₄)⁺, 251 (M+H)⁺.
- 10 (iii) Une solution de composé D (1 g) dans de l'oxy-chlorure de phosphore (10 ml) a été chauffée au reflux pendant 1 heure. On a laissé refroidir le mélange à la température ambiante et on a chassé la matière volatile par évaporation. On a ajouté de la glace au résidu puis on a
- 15 alcalinisé le mélange avec du carbonate de potassium. Le mélange a été extrait à l'éther (3 x 50 ml) et les extraits rassemblés ont été déshydratés (MgSO₄). Le solvant a été chassé par évaporation et le résidu a été purifié par chromatographie flash avec élution par un mélange acétate
- 20 d'éthyle/hexane (1:9 en volume), ce qui a donné le 3-[(4-chloro-2,6-diéthyl)pyrimidine-3-yl]acrylate d'éthyle (E) (720 mg) sous forme d'une huile ; RMN (CDCl₃) : 1,32 (t de t, 9H), 2,89 (d de q, 4H), 4,30 (q, 2H), 6,35 (d, 1H), 7,71 (d, 1H) ; spectre de masse (IC, ammoniac) ; 268, 270(M+H)⁺.
- 25 (iv) On a ajouté du composé E (700 mg) à une solution saturée d'ammoniac dans l'éthanol (50 ml) et on a chauffé le mélange à 120°C pendant 12 heures dans un tube scellé. On a laissé refroidir le mélange à la température ambiante et on a chassé le solvant par évaporation. Le résidu a été trituré
- 30 avec de l'acétone et la matière solide a été enlevée par filtration et jetée. Le filtrat a été concentré par évaporation et le résidu a été purifié par chromatographie flash en donnant le 3-[(4-amino-2,6-diéthyl)pyrimidine-5-yl]acrylate d'éthyle (F) (220 mg) sous forme d'une huile ; RMN (CDCl₃) :
- 35 1,30 (t de t, 9H), 2,73 (d de q, 4H), 4,28 (q, 2H), 5,07

(large s, 2H), 6,29 (d, 1H), 7,73 (d, 1H) ; spectre de masse (IC, ammoniac) : 250 (M+H)⁺.

(v) On a ajouté du composé F (50 mg) à une solution de sodium (18 mg) dans de l'éthanol (10 ml) et on a chauffé le mélange au reflux pendant 2 heures. On a laissé refroidir le mélange à la température ambiante et on a chassé le solvant par évaporation. On a ajouté une solution saturée de chlorure de sodium (10 ml) au résidu et on a acidifié le mélange à pH 4 avec une solution d'acide citrique 1M. Le mélange a ensuite été extrait au dichlorométhane (2 x 10 ml) et les extraits rassemblés ont été déshydratés (MgSO₄). Le solvant a été chassé par évaporation en donnant la 2,4-diéthylpyrido[2,3-d]pyrimidine-7(8H)-one (B) (22 mg) sous forme d'une mousse ; RMN (CDCl₃) : 1,37 (t, 6H), 3,01 (d de q, 4H), 6,66 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 9,57 (large s, 1H) ; spectre de masse (IC, ammoniac) : 204(M+H)⁺.

EXEMPLES 8-11

En utilisant un mode opératoire analogue à celui qui a été décrit dans l'Exemple 1 mais en partant du composé approprié correspondant à la matière de départ A dans l'Exemple 1, on a obtenu les composés suivants, en des rendements de 53-85 % :

(Exemple 8) : Chlorhydrate de 2,4-diéthyl-8-[(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl-5,6,7,8-tétrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-7-one sous forme d'une substance solide, fondant à 240-241°C ; RMN (d₆-DMSO) : 1,2 (dt, 6H), 2,85 (m, 6H), 2,99 (q, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,60 (m, 4H) ; spectre de masse (FAB positif, méthanol/alcool nitrobenzylique) : 462 (M+Na)⁺, 440 (M+H)⁺ ; microanalyse, trouvé : C, 62,4 ; H, 5,5 ; N, 19,7 % ; C₂₅H₂₇N₇O.1,0HCl.0,1(C₂H₅)₂O nécessite : C, 62,1 ; H, 5,5 ; N, 19,9 %.

(Exemple 9) : Chlorhydrate de 2,6-diéthyl-5-(4-méthylphényl)-4-[(2'-(1H-tétrazole-5-yl)méthylamino]pyrimidine sous forme d'une substance solide fondant à 246°C ; RMN (d₆-DMSO) : 1,05

(t, 3H), 1,24 (t, 3H), 2,39 (q, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,86 (q, 2H), 4,60 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,20 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,48 (m, 4H), 8,30 (t, 1H) ; spectre de masse (FAB positif, méthanol/alcool nitrobenzylique) : 476 (M+H)⁺ ; microanalyse, trouvé : C, 67,9 ; H, 6,0 ; N, 19,3 % ; C₂₉H₂₉N₇·1,0HCl nécessite : C, 68,0 ; H, 5,9 ; N, 19,1 %.

(Exemple 10) : Chlorhydrate de 2,6-diéthyl-5-(phénylméthyl)-4-[(2'-(1H-tétrazole-5-yl)méthylamino]pyrimidine sous forme d'une substance solide, P.F. 202-203°C ; RMN (d₆-DMSO) : 1,02 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 2,5 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,58 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,07 (d, 4H), 7,2 (m, 3H), 7,55 (m, 5H) ; spectre de masse (FAB positif, méthanol/alcool nitrobenzylique) ; 476 (M+H)⁺ ; microanalyse, trouvé : C, 70,4 ; H, 6,4 ; N, 19,6 % ; C₂₉H₂₉N₇·1,0HCl·1,0H₂O nécessite : C, 70,5 ; H, 6,3 ; N, 19,8 %.

(Exemple 11) : Chlorhydrate de 2,4-diéthyl-8-[(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl]-5,6,7,8-tétrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine sous forme d'une substance solide, P.F. 255-256°C ; RMN (d₆-DMSO) : 1,20 (dt, 6H), 1,88 (m, 2H), 2,70 (m, 6H), 3,55 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,60 (m, 4H) ; spectre de masse (FAB positif, méthanol/alcool nitrobenzylique) : 426 (M+H)⁺ ; microanalyse, trouvé : C, 64,1 ; H, 5,9 ; N, 20,1 % ; C₂₅N₇·1,0·HCl·0,15(C₂H₅)₂O nécessite : C, 64,3 ; H, 6,0 ; N, 20,5 %.

Les matières de départ nécessaires de formule IVa utilisées dans les Exemples 8-11, correspondant à la matière de départ A de l'Exemple 1, ont été obtenues en des rendements de 28-75 % comme suit :

(Exemple 8A) : En utilisant un mode opératoire analogue à celui qui a été décrit dans l'Exemple 6A, on a ainsi obtenu la 2,4-diéthyl-8-[(2'-(2-triphénylméthyl-2H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl]-5,6,7,8-tétrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-7-one sous forme d'une mousse ; RMN (CDCl₃) : 1,24 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 2,8 (m, 8H), 5,26 (s, 2H), 6,9 (m,

6H), 7,03 (d, 2H), 7,28 (m complexe, 12H), 7,45 (m, 2H), 7,89 (m, 1H).

(Exemple 9A) : En utilisant un mode opératoire analogue à celui qui a été décrit dans l'Exemple 6A, on a ainsi obtenu
 5 la 2,6-diéthyl-5-(4-méthylphényle)-4-[(2'-(2-triphénylméthyl-2H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-yl)méthylamino]pyrimidine sous forme d'une mousse ; RMN (CDCl₃) : 1,10 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,40 (q, 2H), 2,83 (q, 2H), 4,95 (d, 2H), 4,6 (ls, H), 6,90 (m complexe, 8H), 7,05 (m complexe, 7H),
 10 7,25 (m complexe, 9H), 7,45 (m, 2H), 7,90 (m, 1H).

(Exemple 10A) : En utilisant un mode opératoire analogue à celui qui a été décrit dans l'Exemple 6A, on a ainsi obtenu la 2,6-diéthyl-5-(phénylméthyle)-4-[2-(2-triphénylméthyl-2H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-yl)méthylamino]pyrimidine sous
 15 forme d'une mousse ; RMN (CDCl₃) : 1,31 (dt, 6H), 3,0 (large s, 4H), 3,81 (s, 1H), 4,57 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 6,90 (m complexe, 6H), 7,00 (m complexe, 4H), 7,10 (s, 1H), 7,26 (m complexe, 11H), 7,50 (m, 3H), 7,91 (m, 1H) ; spectre de masse (FAB positif, DMSO/alcool nitrobenzylique) : 718 (M+H)⁺.

(Exemple 11A) : En utilisant un mode opératoire analogue à celui qui a été décrit dans la partie (i) de l'Exemple 1, on a obtenu la 2,4-diéthyl-8-[2'-(2-triphénylméthyl-2H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl]-5,6,7,8-tétrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine sous forme d'une mousse ; RMN (CDCl₃) : 1,25
 25 (dt, 6H), 1,8 (m, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,72 (q, 2H), 3,13 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,9 (m, 6H), 7,07 (s, 3H), 7,15-7,5 (m complexe, 14H), 7,92 (m, 1H) ; spectre de masse (FAB positif, méthanol/alcool nitrobenzylique) : 668 (M+H)⁺.

Les matières de départ nécessaires de formule V
 30 utilisées dans les Exemples 8-11 correspondant à B dans l'Exemple 1 ont été préparées comme suit :

(Exemple 8B) : (i) Une solution de 3-[(4-amino-2,6-diéthyl)-pyrimidine-5-yl]acrylate d'éthyle (100 mg) dans de l'éthanol (6 ml) a été hydrogénée catalytiquement sur du palladium à
 35 30 % sur du carbone. Lorsque l'absorption d'hydrogène eut

cessé, le catalyseur a été enlevé par filtration sur de la terre de diatomées. Le solvant a été chassé du filtrat par évaporation en donnant le 3-[(4-amino-2,6-diéthyl)pyrimidine-5-yl]propionate d'éthyle (B) (88 mg) sous forme d'une huile ;

5 RMN (CDCl_3) : 1,18 (m, 9H), 2,6 (m, 8H), 4,09 (q, 2H), 5,09 (large s, 2H) ; spectre de masse (ionisation chimique, ammoniac) : 252 ($\text{M}+\text{H}$)⁺,

(ii) Du sodium métallique (27 mg) a été ajouté à une solution de composé B (290 mg) dans de l'éthanol (15 ml) et

10 le mélange a été agité à la température ambiante pendant 2 heures. Le solvant a été chassé par évaporation et le résidu a été partagé entre de l'eau (5 ml) et de l'acétate d'éthyle (20 ml). La phase aqueuse a été séparée et extraite à l'acétate d'éthyle (20 ml). Les solutions organiques

15 rassemblées ont été déshydratées (MgSO_4) et le solvant a été chassé par évaporation en donnant la 2,4-diéthyl-5,6,7,8-tétrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-7-one (C) (205 mg) sous forme d'une substance solide rose pâle fondant à 93-96°C ;

20 RMN (CDCl_3) : 1,30 (dt, 6H), 2,86 (m, 8H), 8,02 (large s, 2H) ; spectre de masse (ionisation chimique, ammoniac) : 206 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(Exemple 9B) : (i) Une solution de 2,6-diéthyl-4-hydroxy-5-iodopyrimidine (1,0 g) dans de l'oxychlorure de phosphore (10 ml) a été chauffée au reflux pendant 2 heures. On a

25 laissé la solution refroidir à la température ambiante et on a chassé la matière volatile par évaporation. Le résidu a été traité avec de l'eau (100 ml) et le mélange a été alcalinisé avec du carbonate de potassium solide. Le mélange a été extrait à l'éther (2 x 50 ml) et les extraits organiques

30 rassemblés ont été déshydratés (MgSO_4). Le solvant a été chassé par évaporation en donnant la 4-chloro-2,6-diéthyl-5-iodopyrimidine (C) (1,01 g) ; RMN (CDCl_3) : 1,31 (dt, 6H), 2,94 (dq, 4H) ; spectre de masse (ionisation chimique, ammoniac) : 296, 298 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(ii) Un mélange de composé C (0,72 g), d'acide 4-méthylphénylboronique (0,35 g), de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (86 mg), de solution saturée de bicarbonate de sodium (12 ml) et de toluène (40 ml) a été chauffé au reflux pendant 6 heures. On a laissé refroidir le mélange à la température ambiante et on a séparé la phase organique. La phase aqueuse a été extraite à l'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées ont été déshydratées (MgSO_4) et le solvant a été chassé par évaporation. Le résidu a été purifié par chromatographie flash avec élution par un mélange acétate d'éthyle/hexane (1:9 en volume), en donnant la 4-chloro-2,6-diéthyl-5-(4-méthylphényl)pyrimidine (D) (0,42 g) sous forme d'une substance solide ; RMN (CDCl_3) : 1,13 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 2,56 (q, 2H), 2,97 (q, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,27 (d, 2H) ; spectre de masse (ionisation chimique, ammoniac) : $(\text{M}+\text{H})^+$.

(iii) On a ajouté du composé D (0,40 g) à une solution saturée d'ammoniac dans de l'éthanol (10 ml) et on a chauffé le mélange à 150°C pendant 12 heures. La matière volatile a été chassée par évaporation et le résidu a été partagé entre une solution saturée de bicarbonate de sodium (5 ml) et de l'acétate d'éthyle (20 ml). La phase aqueuse a été séparée, extraite à l'acétate d'éthyle (20 ml) et les extraits organiques rassemblés ont été déshydratés (MgSO_4). Le solvant a été chassé par évaporation et le résidu a été purifié par chromatographie flash avec élution par l'acétate d'éthyle, en donnant la 4-amino-2,6-diéthyl-5-(4-méthylphényl)pyrimidine (E) (0,2 g) sous forme d'une substance solide, P.F. $110-114^\circ\text{C}$; RMN (CDCl_3) : 1,10 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,78 (q, 2H), 4,62 (large s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,27 (d, 2H) ; spectre de masse (ionisation chimique, ammoniac) : $242 (\text{M}+\text{H})^+$.

(Exemple 10B) : (i) Du bromure de benzyle (1,18 ml) a été ajouté à une suspension de zinc en poudre (1,0 g) dans du THF (25 ml) contenant du dibrométhane (20 mg) et le mélange a été

agité à la température ambiante pendant 1 heure. De la 4-chloro-2,6-diéthyl-5-iodopyrimidine (0,9 g) et du tétrakis-(triphénylphosphine)palladium (0,1 g) ont été ajoutés, et le mélange a été chauffé au reflux pendant 4 heures sous une
5 atmosphère d'argon. On a laissé refroidir le mélange à la température ambiante et on a enlevé la matière insoluble par filtration. Le filtrat a été extrait avec une solution saturée d'acide éthylènediamine-tétra-acétique et la phase organique a été séparée et déshydratée (MgSO₄). La matière
10 volatile a été chassée par évaporation et le résidu a été purifié par chromatographie flash avec élution par un mélange acétate d'éthyle/hexane (1:9 en volume) en donnant la 4-chloro-2,6-diéthyl-5-(phénylméthyl)pyrimidine (C) (0,5 g) sous forme d'une huile : RMN (CDCl₃) : 1,19 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,74 (q, 2H), 2,93 (q, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,08 (d, 2H),
15 7,27 (m, 3H).

(ii) On a ajouté du composé C (0,5 g)    une solution saturée d'ammoniac dans de l'éthanol (15 ml) et on a chauffé le mélange à 150  C pendant 18 heures. La matière volatile a
20   t   chassée par évaporation et le résidu a été purifié par chromatographie flash avec élution par l'acétate d'éthyle, en donnant la 4-amino-2,6-diéthyl-5-(phénylméthyl)pyrimidine (0,15 g) sous forme d'une huile ; RMN (CDCl₃) : 1,28 (dt, 6H), 2,77 (dq, 4H), 3,91 (s, 2H), 4,67 (large s, 2H), 7,13
25 (m, 2H), 7,28 (m, 3H) ; spectre de masse (ionisation chimique, ammoniac) : 242 (M+H)⁺.

(Exemple 11B) : Une solution de 2,4-diéthyl-5,6,7,8-tétrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidine-7-one (205 mg) dans du THF (5 ml) a été ajoutée goutte à goutte à une suspension d'hydrure de
30 lithium et d'aluminium (40 ml) dans du THF (10 ml). Le mélange a été chauffé au reflux pendant 1 heure sous une atmosphère d'argon. On a laissé refroidir le mélange à la température ambiante et on a ajouté une solution d'hydroxyde de sodium 1M (1 ml). La matière volatile a été chassée par
35   vaporation et le résidu a été partagé entre de l'acétate

d'éthyle (20 ml) et de l'eau (5 ml). La phase organique a été séparée et déshydratée (MgSO_4). Le solvant a été chassé par évaporation en donnant la 2,4-diéthyl-5,6,7,8-tétrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidine sous forme d'une substance solide ;

5 RMN (CDCl_3) : 1,23 (dt, 6H), 1,94 (m, 2H), 2,62 (m, 6H), 3,40 (m, 2H), 5,22 (large s, 1H) ; spectre de masse (ionisation chimique, ammoniac) : 192 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EXEMPLE 12

(Remarque : toutes les parties sont en poids)

10 Les composés de l'invention peuvent être administrés à des fins thérapeutiques ou prophylactiques à des animaux à sang chaud tels que l'homme sous forme de compositions pharmaceutiques classiques, dont des exemples représentatifs comprennent les suivants :

15 a) Gélule (pour l'administration orale)

Ingrédient actif *	20
Lactose en poudre	578,5
Stéarate de magnésium	1,5

b) Comprimé (pour l'administration orale)

20 Ingrédient actif *	50
Cellulose microcristalline	400
Amidon (prégélatinisé)	47,5
Stéarate de magnésium	2,5

c) Solution injectable (pour l'administration intraveineuse)

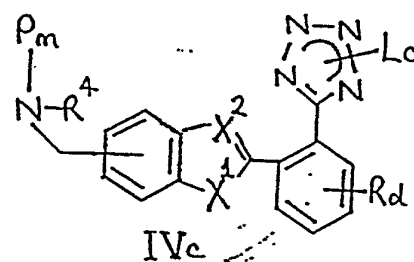
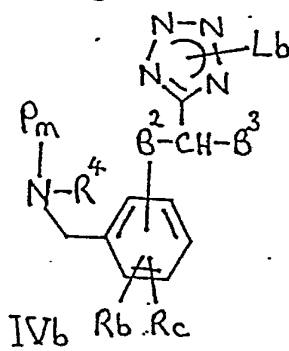
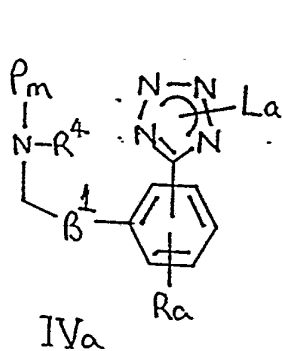
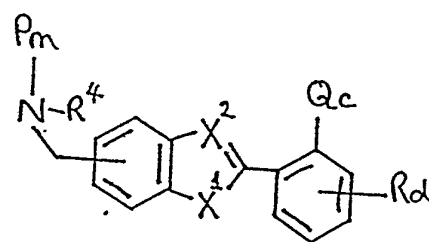
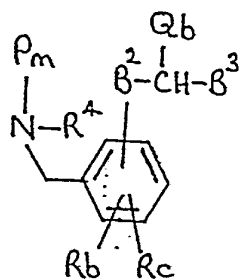
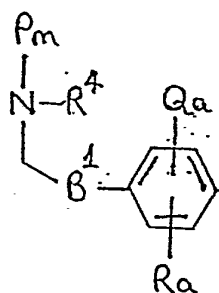
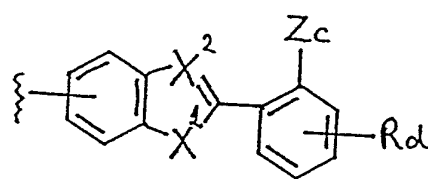
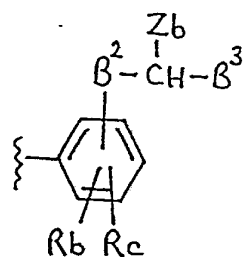
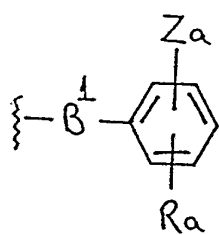
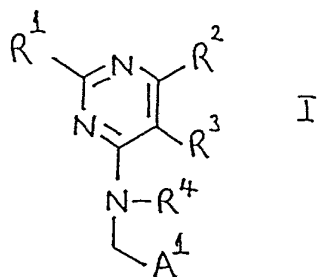
25 Ingrédient actif *	0,05 - 1,0
Propylèneglycol	5,0
Polyéthylèneglycol (300)	3,0 - 5,0
Eau purifiée	complément à 100 %

d) Suspension injectable (pour l'administration intramusculaire)

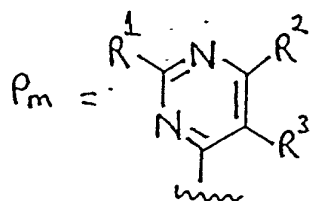
30 Ingrédient actif *	0,05 - 1,0
Méthylcellulose	0,5
Tween 80	0,05
Alcool benzylique	0,9
35 Chlorure de benzalkonium	0,1
Eau purifiée	complément à 100 %

Remarque : L'ingrédient actif marqué d'un * peut normalement être un exemple de composé décrit ci-dessus et il est avantageusement présent sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique, tel que le
5 chlorhydrate. Des formulations en comprimés et gélules peuvent être revêtues d'une manière classique en vue de modifier ou d'entretenir la dissolution de l'ingrédient actif. Ainsi, par exemple, elles peuvent recevoir un revêtement classique pouvant être digéré dans l'intestin.

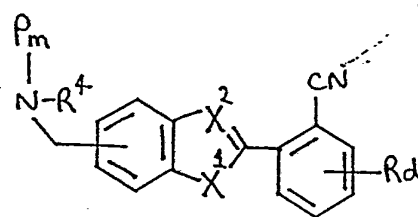
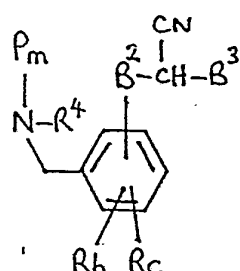
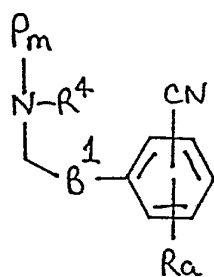
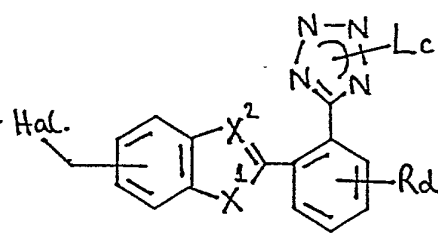
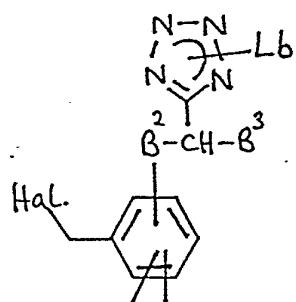
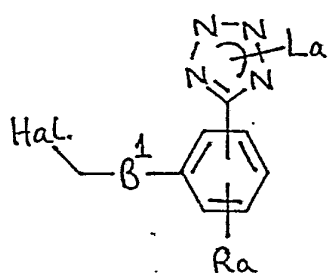
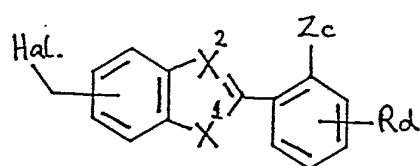
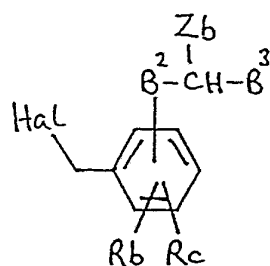
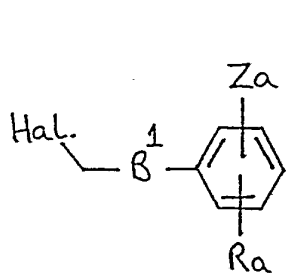
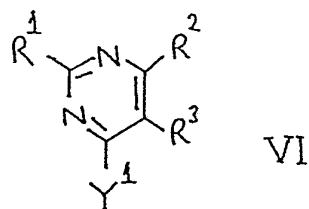
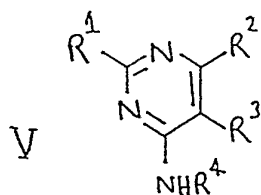
→

Formules chimiques

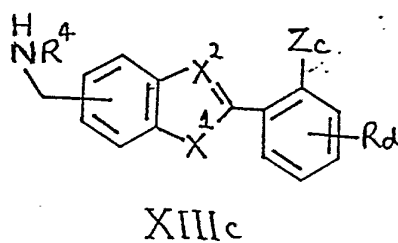
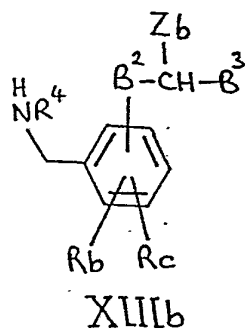
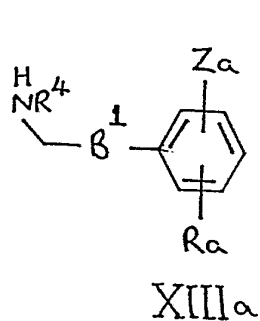
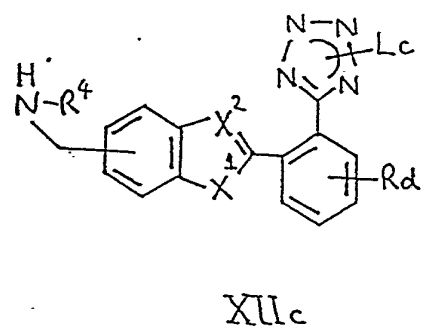
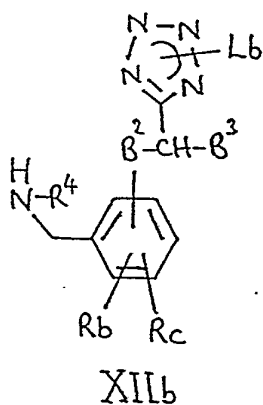
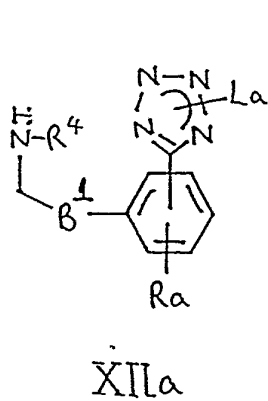
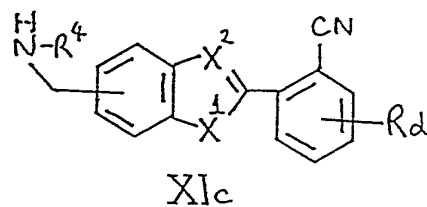
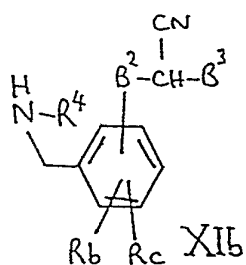
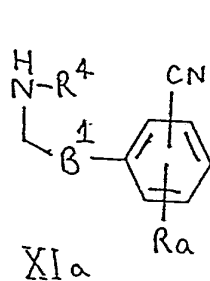
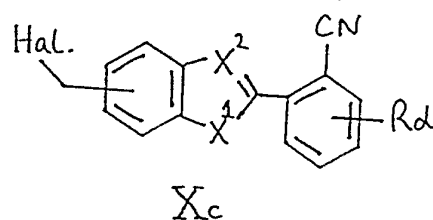
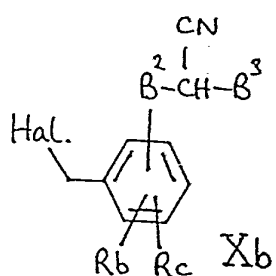
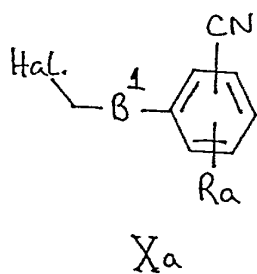
Remarque :



Formules chimiques
(suite)



Formules chimiques
(suite)



Formules chimiques
(suite)

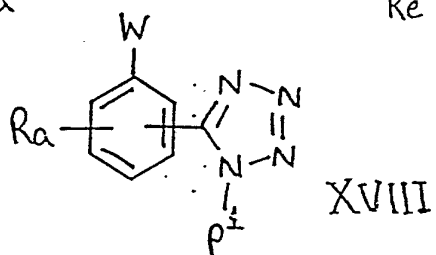
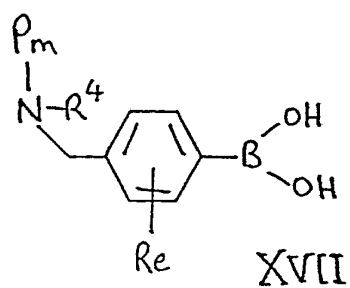
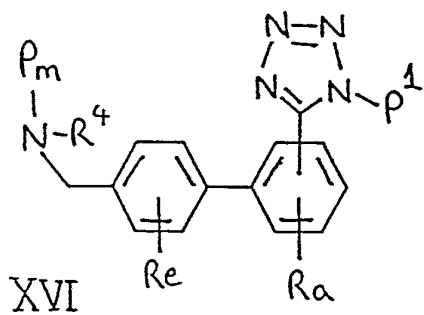
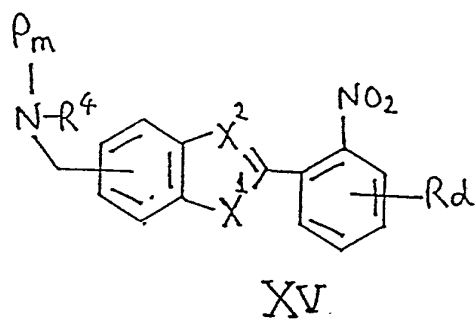
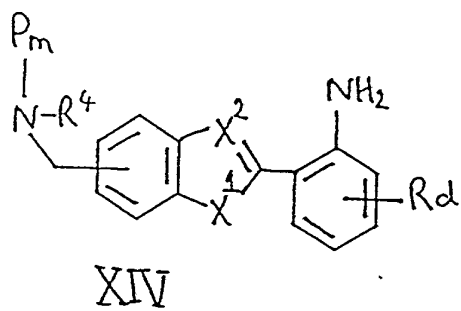
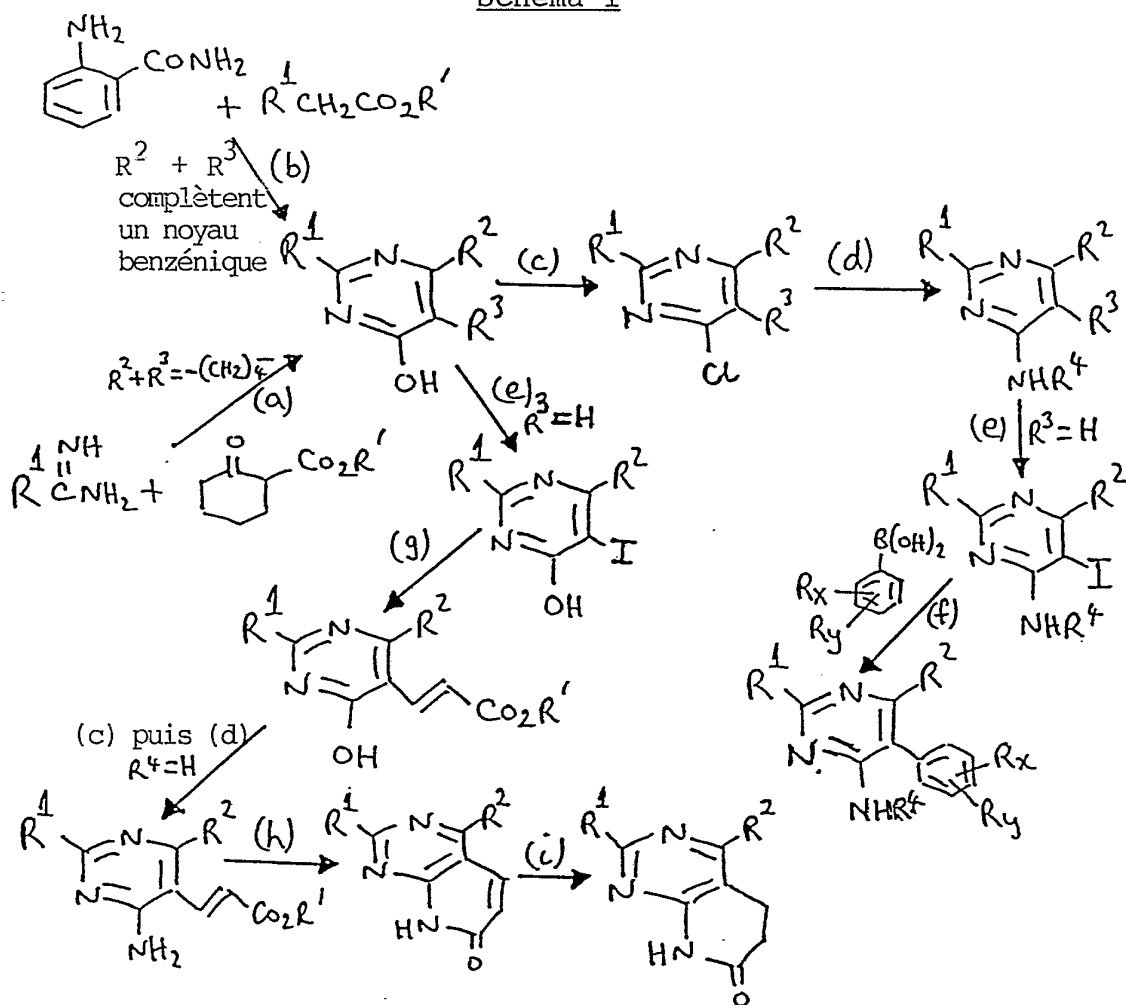


Schéma 1

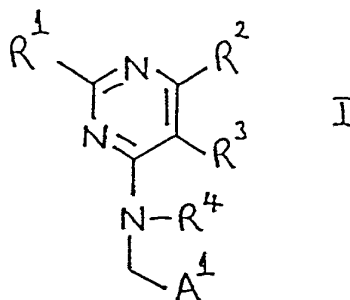


Remarque : R^1 = alkyle inférieur ; R_x et R_y sont des substituants facultatifs.

- 5 Réactifs : a) éthylate de sodium, éthanol, température ambiante
- b) acide p-toluènesulfonique, benzène, reflux avec élimination azéotropique de l'eau ; chaleur
- c) $POCl_3$, reflux
- 10 d) R^4NH_2 , EtOH, de la température ambiante à $180^\circ C$
- e) bis(trifluoracétoxy)iodobenzène, I_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$
- f) tétrakis(triphénylphosphine)palladium,
- 15 triéthylamine, diméthoxyéthane
- g) acrylate d'éthyle, acétate de $Pd(II)$, Et_3N , $120^\circ C$, DMF
- h) éthylate de sodium, éthanol, reflux
- i) hydrogénation, palladium sur carbone

REVENDICATIONS

1. Dérivé de pyrimidine, caractérisé en ce qu'il répond à la formule I

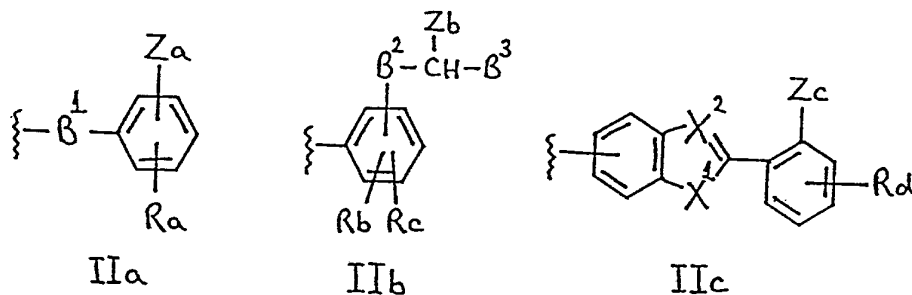


- 5 dans laquelle R¹ est l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₈, cycloalkyle en C₃ à C₈, phényle ou alkyle en C₁ à C₄ substitué, ce dernier portant un ou plusieurs substituants fluoro ou portant un substituant cycloalkyle en C₃ à C₈, alkoxy en C₁ à C₄ ou phényle ;
- 10 R₂ est choisi entre un groupe alkyle en C₁ à C₈, cycloalkyle en C₃ à C₈, phényle ou alkyle en C₁ à C₄ substitué, ce dernier portant un ou plusieurs substituants fluoro ou portant un substituant cycloalkyle en C₃ à C₈, alkoxy en C₁ à C₄ ou phényle, un radical halogéno, un groupe alkoxy en C₁
- 15 à C₄, amino, et des groupes alkylamino et dialkylamino ayant jusqu'à 6 atomes de carbone ;
- R₃ est choisi entre l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₈, cycloalkyle en C₃ à C₈, alkyle en C₁ à C₄ substitué portant un substituant cycloalkyle en C₃ à C₈, amino, hydroxy, alkoxy
- 20 en C₁ à C₄, carboxy ou (alkoxy en C₁ à C₄)carbonyle ou contenant un ou plusieurs substituants fluoro, un groupe hydroxy-(alkoxy en C₁ à C₄), carboxy, (alkoxy en C₁ à C₄)-carbonyle, alcényloxy-carbonyle en C₃ à C₆, cyano, nitro, carbamoyle, alcanoyle en C₁ à C₄, N-alkylcarbamoyle et di-(N-
- 25 alkyl)carbamoyle ayant jusqu'à 7 atomes de carbone, halogéno, amino, alkylamino et dialkylamino ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, alcanoylamino en C₁ à C₄, phényle, phényl-(alkyle en C₁ à C₄) et benzoyle, le noyau benzénique de ces trois

derniers groupes portant facultativement un ou deux substituants choisis entre des substituants alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 , halogéno, cyano, trifluorométhyle, nitro, hydroxy, carboxy, alcanoylamino en C_1 à C_4 , alcanoyle en C_1 à C_4 , fluoralkoxy en C_1 à C_4 , hydroxyalkyle en C_1 à C_4 , (alkoxy en C_1 à C_4)-(alkyle en C_1 à C_4), carbamoyle, alkyle et dialkylcarbamoyle ayant jusqu'à 7 atomes de carbone, sulfamoyle, *N*-alkyl- ou di-(*N*-alkyl)sulfamoyle ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, (alkoxy en C_1 à C_4)carbonyle, alcanesulfonamido en C_1 à C_4 , (alkyle en C_1 à C_4). $S(O)_n$ - [où n a la valeur zéro, 1 ou 2], 1H-tétrazole-5-yle, phényle, phénoxy, benzyloxy, benzyloxycarbonyle, benzamido et benzènesulfonamido, le noyau benzénique des six derniers groupes portant facultativement un substituant halogéno, alkyle en C_1 à C_4 ou alkoxy en C_1 à C_4 ;
 R^4 est l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 ;
 ou bien R^2 et R^3 complètent ensemble un noyau benzénique, ledit noyau benzénique portant facultativement un ou deux substituants choisis indépendamment parmi toutes les valeurs indiquées ci-dessus pour R^3 ;
 ou bien R^2 et R^3 forment conjointement un groupe alcénylène en C_3 à C_6 , un groupe alkylène en C_3 à C_6 ou un groupe alkylène en C_3 à C_6 dans lequel un radical méthylène est remplacé par un groupe carbonyle ;
 ou bien R^3 et R^4 forment conjointement un groupe de jonction A qui est choisi entre $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CO-CH_2-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CO-$, $-CO-CH=CH-$ et $-CH=CH-CO-$, ce groupe de jonction A portant facultativement un ou deux substituants choisis indépendamment entre des groupes alkyle en C_1 à C_4 , alkyle en C_1 à C_4 substitués contenant un ou plusieurs substituants fluoro ou portant un substituant cycloalkyle en C_3 à C_8 , alkoxy en C_1 à C_4 ou phényle, un groupe cycloalkyle en C_3 à C_8 , alkoxy en C_1 à C_4 , un radical halogéno, un groupe carboxy, (alkoxy en C_1 à C_4)-carbonyle, (alcényloxy en C_3 à C_6)carbonyle, cyano, nitro,

alcanoyle en C_1 à C_4 , (alkyle en C_1 à C_4). $S(O)_m-$ [où m a la valeur zéro, 1 ou 2] et phénylsulfonyl ;

A^1 est un groupe de la formule partielle IIa, IIb ou IIc



5 où

- (1) dans la formule partielle IIa, B^1 est une liaison directe ou un groupe phénylène portant facultativement un substituant choisi entre des substituants alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 , halogéno, alcanoyle en C_1 à C_4 , trifluorométhyle, cyano et nitro ; R_a est l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 , halogéno, cyano, trifluorométhyle ou nitro ; et Z_a est un groupe 1H-tétrazole-5-yle, un groupe carboxy ou un ester de ce groupe hydrolysable *in vivo*, un groupe $-CO.NH.(1H-tétrazole-5-yle)$, ou un groupe de formule $-CO.NH.CO_2R^8$ dans laquelle R^8 est un radical alkyle en C_1 à C_6 , cycloalkyle en C_3 à C_8 , trifluorométhyle ou phényle ;
- (2) dans la formule partielle IIb, B^2 est l'oxygène, le soufre ou un groupe de formule $-NR^5-$ dans laquelle R^5 est l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 à C_4 ; Z_b a l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus pour Z_a ; B^3 est un groupe phényle portant facultativement un ou deux substituants choisis indépendamment entre des substituants alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 et halogéno ; et R_b et R_c sont choisis indépendamment entre l'hydrogène, des groupes alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 et halogéno ; et
- (3) dans la formule partielle IIc, Z_c est un groupe 1H-tétrazole-5-yle, un groupe carboxy ou un ester de ce groupe

hydrolysable in vivo ou un groupe de formule $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}-$; Rd est choisi entre l'hydrogène, des groupes alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 , halogéno, trifluorométhyle, cyano et nitro ; X^1 est l'oxygène, le soufre ou un groupe de formule
 5 $-\text{NR}^6-$ dans laquelle R^6 est l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 ; et X^2 est l'azote ou un groupe de formule $-\text{C}(\text{R}^7)=$ dans laquelle R^7 est l'hydrogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone contenant facultativement un ou plusieurs substituants fluoro, un groupe carbamoyle ou un groupe N-alkyle ou di-(N-alkyl)carbamoyle ayant jusqu'à 7 atomes de carbone, un groupe halogéno, cyano, (alkoxy en C_1 à C_4)carbo-
 10 nyle ou alcanoyle en C_1 à C_4 ;
 et l'un quelconque desdits groupements phényle de R^1 , R^2 ou R^8 ou d'un substituant facultatif du groupe de jonction A
 15 peut ne pas être substitué ou peut porter un ou deux substit-
 tuants choisis indépendamment entre des substituants alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 , halogéno, cyano et trifluoro-
 méthyle ; ou un sel non toxique de ce dérivé, mais à l'exclu-
 sion de la 4-[N-butyl-N-(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-
 20 ylméthyl)amino]-2,6-diméthylpyrimidine.

2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R^1 est l'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle, propyle, butyle, isobutyle, sec.-butyle, pentyle, hexyle, cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, phényle,
 25 fluorométhyle, trifluorométhyle, 2,2,2-trifluororéthyle, pentafluoréthyle, cyclopropylméthyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle, cyclopentyléthyle, 2-méthoxyéthyle, 2-éthoxyéthyle, benzyle, 1-phényléthyle ou 2-phényléthyle ; R^2 est un groupe méthyle, éthyle, propyle, butyle, isobutyle,
 30 sec.-butyle, pentyle, hexyle, cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, phényle, fluorométhyle, trifluorométhyle, 2,2,2-trifluoréthyle, pentafluoréthyle, cyclopropylméthyle, cyclo-
 pentylméthyle, cyclohexylméthyle, cyclopentyléthyle, 2-méthoxyéthyle, 2-éthoxyéthyle, benzyle, 1-phényléthyle ou 2-
 35 phényléthyle ; R^3 est l'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle,

propyle, butyle, isobutyle, sec.-butyle, pentyle, hexyle,
 cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cyclopropylméthyle,
 cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle, cyclopentyléthyle,
 hydroxyméthyle, 1-hydroxyéthyle, 2-hydroxyéthyle, amino-
 5 méthyle, 2-aminoéthyle, méthoxyméthyle, 2-méthoxyéthyle, 2-
 éthoxyéthyle, carboxyméthyle, 1-carboxyéthyle, 2-carboxy-
 éthyle, méthoxycarbonylméthyle, éthoxycarbonylméthyle, 2-
 méthoxycarbonyléthyle, 2-éthoxycarbonyléthyle, fluorométhyle,
 trifluorométhyle, 2,2,2-trifluoréthyle, pentafluoréthyle,
 10 hydroxyméthoxyloxy, 1-hydroxyéthoxyloxy, 2-hydroxyéthoxyloxy, 3-
 hydroxypropyloxy, carboxy, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle,
 propoxycarbonyle, allyloxycarbonyle, 2-méthyl-2-propényloxy-
 carbonyle, 3-méthyl-3-butényloxycarbonyle, cyano, nitro,
 carbamoyle, formyle, acétyle, butyryle, N-méthylcarbamoyle,
 15 N-éthylcarbamoyle, N,N-diméthylcarbamoyle, N,N-diéthylcarba-
 moyle, fluoro, chloro, bromo, iodo, amino, méthylamino,
 éthylamino, butylamino, diméthylamino, diéthylamino, dipro-
 pylamino, formamido, acétamido, propanamido, phényle,
 benzyle, 1-phényléthyle, 2-phényléthyle ou benzoyle, le noyau
 20 benzénique des cinq derniers groupes portant facultativement
 un ou deux substituants choisis entre des substituants
 méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, chloro, bromo, iodo, cyano,
 trifluorométhyle, nitro, hydroxy, carboxy, formamido,
 acétamido, propanamido, formyle, acétyle, butyryle, trifluo-
 25 rométhoxy, 2-fluoréthoxy, 2,2,2-trifluoréthoxy, 3,3,3-
 trifluoropropoxy, hydroxyméthyle, 1-hydroxyéthyle, 2-hydro-
 xyéthyle, 2-méthoxyéthyle, 2-éthoxyéthyle, carbamoyle, N-
 méthylcarbamoyle, N-éthylcarbamoyle, N,N-diméthylcarbamoyle,
N,N-diéthylcarbamoyle, sulfamoyle, N-méthylsulfamoyle, N-
 30 éthylsulfamoyle, N,N-diméthylsulfamoyle, N,N-diéthylsul-
 famoyle, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle,
 méthanesulfonamido, éthanesulfonamido, méthylthio, éthylthio,
 méthylsulfinyle, éthylsulfinyle, méthylsulfonyle, éthylsul-
 fonyle, 1H-tétrazole-5-yle, phényle, phénoxy, benzyloxy,
 35 benzyloxycarbonyle, benzamido et benzènesulfonamido, le

- groupement benzène des six derniers groupes portant facultativement un substituant fluoro, chloro, bromo, méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy ;
- R^4 est l'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle ou propyle ;
- 5 ou bien R^2 et R^3 complètent ensemble un noyau benzénique, ledit noyau benzénique portant facultativement un ou deux substituants choisis indépendamment parmi toutes les valeurs indiquées ci-dessus pour R^3 ;
- ou bien R^2 et R^3 forment conjointement un groupe 1-propénylène, 2-propénylène, 1-buténylène, 2-buténylène, 3-buténylène, triméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène, 1-oxopropylidène, 3-oxopropylidène, 1-oxobutylidène ou 4-oxobutylidène ; ou bien R^3 et R^4 forment conjointement un
- 10 groupe de jonction A qui est choisi entre $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ et $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$, et ledit groupe de jonction A porte facultativement un ou deux substituants choisis indépendamment parmi les substituants méthyle, éthyle, fluorométhyle, trifluorométhyle, 2,2,2-trifluor-
- 15 éthyle, pentafluoréthyle, cyclopropylméthyle, cyclopentylméthyle, cyclohexyléthyle, cyclopentyléthyle, 2-méthoxyéthyle, 2-éthoxyéthyle, benzyle, 1-phényléthyle, 2-phényléthyle, cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, carboxy,
- 20 méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, allyloxycarbonyle, 2-méthyl-2-propényloxycarbonyle, 3-méthyl-3-butényloxycarbonyle, cyano, nitro, formyle, acétyl-, butyryl-, méthylthio, éthylthio, méthylsulfinyle, éthylsulfinyle, méthylsulfonyl-, éthylsulfonyl- et phénylsulfonyl ;
- 30 A^1 est un groupe de formule partielle IIa, IIb ou IIc où (1) dans la formule partielle IIa, B^1 est une liaison directe ou un groupe phénylène portant facultativement un substituant choisi entre méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, fluoro, chloro, bromo, formyle, acétyl-, propionyle, tri-
- 35 fluorométhyle, cyano et nitro ; R_a est l'hydrogène, un groupe

méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, cyano ou nitro ; R^8 est un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, pentyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, trifluorométhyle ou phényle ;

5 (2) dans la formule partielle IIb, B^2 est l'oxygène, le soufre ou un groupe de formule $-NR^5-$ dans laquelle R^5 est l'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle ou propyle ; B^3 est un groupe phényle portant facultativement un ou deux substituants choisis indépendamment entre des substituants méthyle,
10 éthyle, méthoxy, éthoxy, fluoro, chloro ou bromo ; et Rb et Rc sont choisis indépendamment entre l'hydrogène et les groupes méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, fluoro, chloro et bromo ; et

(3) dans la formule partielle IIc, Rd est choisi entre
15 l'hydrogène, les groupes méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, cyano et nitro ; X^1 est l'oxygène, le soufre ou un groupe de formule $-NR^6-$ dans laquelle R^6 est l'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle ou propyle ; et X^2 est l'azote ou représente un groupe de
20 formule $-C(R^7)=$ dans laquelle R^7 est l'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle, fluorométhyle, trifluorométhyle, 2,2,2-trifluoréthyle, pentafluoréthyle, carbamoyle, N-méthylcarbamoyle, N-éthylcarbamoyle, N,N-diméthylcarbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano,
25 méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, formyle, acétyle ou propionyle ;

et l'une quelconque des portions phényle de R^1 , R^2 ou R^8 ou d'un substituant facultatif porté par le groupe de jonction A peut ne pas être substitué ou peut porter un ou deux
30 substituants choisis indépendamment entre des substituants méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, fluoro, chloro, bromo, cyano et trifluorométhyle ; ou un sel non toxique de ce composé.

3. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R^1 et R^2 sont tous deux des groupes alkyle
35

en C₁ à C₈.

4. Composé suivant la revendication 1 ou 3, caractérisé en ce que R¹ est un groupe alkyle en C₁ à C₈ ; R² est un groupe alkyle en C₁ à C₈ ; R³ est un radical halogéno ; R⁴ est l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁ à C₄ ;
 5 ou bien R² et R³ forment ensemble un groupe alkylène en C₃ à C₆ ;
 ou bien R³ et R⁴ forment ensemble un groupe de jonction A qui est choisi entre -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CO-CH₂-, -CH₂-CO-,
 10 -CO-CH₂-CH₂-, -CH₂CH₂-CO-, -CO-CH=CH- et -CH=CH-CO-, et le groupe de jonction A porte facultativement un ou deux substituants choisis indépendamment entre des groupes alkyle en C₁ à C₄, des groupes alkyle en C₁ à C₄ substitués portant un ou plusieurs substituants fluoro ou portant un substituant
 15 cycloalkyle en C₃ à C₈, alkoxy en C₁ à C₄ ou phényle, un groupe cycloalkyle en C₃ à C₈, alkoxy en C₁ à C₄, halogéno, carboxy, (alkoxy en C₁ à C₄)carbonyle, (alcényloxy en C₃ à C₆)carbonyle, cyano, nitro, alcanoyle en C₁ à C₄, (alkyle en C₁ à C₄).S(O)_m- [où m a la valeur zéro, 1 ou 2] et phénylsul-
 20 fonyle ;
 A¹ est un groupe de formule partielle IIa, IIb ou IIc pour lequel
 (1) dans la formule partielle IIa, B¹ est une liaison directe ou un groupe phénylène portant facultativement un substituant
 25 choisi entre des substituants alkyle en C₁ à C₄, alkoxy en C₁ à C₄, halogéno, alcanoyle en C₁ à C₄, trifluorométhyle, cyano et nitro ; Ra est l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₄, alkoxy en C₁ à C₄, halogéno, cyano, trifluorométhyle ou nitro ; et Za est un groupe 1H-tétrazole-5-yle, un groupe
 30 carboxy ou un ester correspondant hydrolysable in vivo, un groupe -CO.NH.(1H-tétrazole-5-yle) ou un groupe de formule -CO.NH.CO₂R⁸ dans laquelle R⁸ est un groupe alkyle en C₁ à C₆, cycloalkyle en C₃ à C₈, trifluorométhyle ou phényle ;

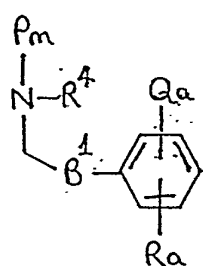
- (2) dans la formule partielle IIb, B^2 est l'oxygène, le soufre ou un groupe de formule $-NR^5-$ dans laquelle R^5 est l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 à C_4 ; Zb a l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus pour Za ; B^3 est un
- 5 groupe phényle portant facultativement un ou deux substituants choisis indépendamment entre des substituants alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 et halogéno ; et Rb et Rc sont choisis indépendamment entre l'hydrogène, des groupes alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 et halogéno ; et
- 10 (3) dans la formule partielle IIc, Zc est un groupe 1H-tétrazole-5-yle, carboxy ou un ester correspondant hydrolysable in vivo ou un groupe de formule CF_3SO_2NH- ; Rd est choisi entre l'hydrogène, des groupes alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 , halogéno, trifluorométhyle, cyano et
- 15 nitro ; X^1 est l'oxygène, le soufre ou un groupe de formule $-NR^6-$ dans laquelle R^6 est l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 à C_4 ; et X^2 est l'azote ou un groupe de formule $-C(R^7)=$ dans laquelle R^7 est l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 à C_4 portant facultativement un ou plusieurs substit-
- 20 tuants fluoro, un groupe carbamoyle ou N-alkyle ou un groupe di-(N-alkyl)carbamoyle ayant jusqu'à 7 atomes de carbone, halogéno, cyano, (alkoxy en C_1 à C_4)carbonyle ou alcanoyle en C_1 à C_4 ;
- et l'un quelconque desdites portions phényle de R^1 , R^2 ou R^8
- 25 ou d'un substituant facultatif du groupe de jonction A peut être non substitué ou peut porter un ou deux substituants choisis indépendamment entre des substituants alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 , halogéno, cyano et trifluorométhyle ; ou un sel non toxique de ce composé.
- 30 5. Composé suivant la revendication 3 ou 4, dans lequel R^3 est un radical halogéno.
6. Composé suivant la revendication 1, 3 ou 4, dans lequel R^2 et R^3 forment conjointement un groupe alkylène en C_3 à C_6 .

7. Composé suivant la revendication 1 ou 3, dans lequel R^3 est un groupe phényle ou benzoyle, l'un ou l'autre de ces groupes pouvant porter facultativement un ou deux substituants choisis indépendamment entre des substituants alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 , halogéno, cyano, trifluorométhyle, nitro, hydroxy, carboxy, alcanoylamino en C_1 à C_4 , alcanoyle en C_1 à C_4 , fluoralkoxy en C_1 à C_4 , hydroxyalkyle en C_1 à C_4 , (alkoxy en C_1 à C_4)-(alkyle en C_1 à C_4), carbamoyle, alkyl- ou dialkylcarbamoyle ayant jusqu'à 7 atomes de carbone, sulfamoyle, alkyl- ou dialkylsulfamoyle ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, (alkoxy en C_1 à C_4)-carbonyle, alcanesulfonamido en C_1 à C_4 , (alkyle en C_1 à C_4). $S(O)_n$ - [où n a la valeur zéro, 1 ou 2], 1H-tétrazole-5-yle, phényle, phénoxy, benzyloxy, benzyloxycarbonyle, benzamido et benzènesulfonamido, la portion benzène des six derniers groupes portant facultativement un substituant halogéno, alkyle en C_1 à C_4 ou alkoxy en C_1 à C_4 ; ou un sel non toxique de ce composé.

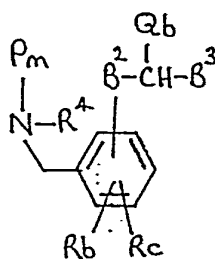
8. Composé suivant la revendication 1 ou 3, caractérisé en ce que R^3 est un groupe phényl-(alkyle en C_1 à C_4) portant facultativement un ou deux substituants choisis indépendamment entre des substituants alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 , halogéno, cyano, trifluorométhyle, nitro, hydroxy, carboxy, alcanoylamino en C_1 à C_4 , alcanoyle en C_1 à C_4 , fluoralkoxy en C_1 à C_4 , hydroxyalkyle en C_1 à C_4 , (alkoxy en C_1 à C_4)-(alkyle en C_1 à C_4), carbamoyle, alkyl- ou dialkylcarbamoyle ayant jusqu'à 7 atomes de carbone, sulfamoyle, alkyl- ou dialkylsulfamoyle ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, (alkoxy en C_1 à C_4)carbonyle, alcanesulfonamido en C_1 à C_4 , (alkyle en C_1 à C_4). $S(O)_n$ - [où n a la valeur zéro, 1 ou 2], 1H-tétrazole-5-yle, phényle, phénoxy, benzyloxy, benzyloxycarbonyle, benzamido et benzènesulfonamido, la portion benzène des six derniers groupes portant facultativement un substituant halogéno, alkyle en C_1 à C_4 ou alkoxy en C_1 à C_4 ; ou un sel non toxique de ce composé.

9. La 2,6-diméthyl-4-[N-(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]pyrimidine ;
 la 2-éthyl-4-[(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]-5,6,7,8-tétrahydroquinazoline ;
 5 la 2,6-diméthyl-5-iodo-4-[(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]pyrimidine ;
 la 2,6-diéthyl-5-iodo-4-[(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amino]pyrimidine ;
 la 2,4-diéthyl-8-[(2'-(1H-tétrazole-5-yl)biphé-
 10 nyl-4-ylméthyl)]pyrido[2,3-d]pyrimidine-7(8H)-one ;
 la 2,4-diéthyl-8-[(2'-(1H-tétrazole-5-yl)-biphényl-4-yl)méthyl]-5,6,7,8-tétrahydropyrido[2,3-d]-pyrimidine-7-one ;
 la 2,6-diéthyl-5-(4-méthylphényl)-4-[(2'-(1H-
 15 tétrazole-5-yl)méthylamino]pyrimidine ; ou
 la 2,6-diéthyl-5-(phénylméthyl)-4-[(2'-(1H-tétrazole-5-yl)méthylamino]pyrimidine de formule I suivant la revendication 1 ou leurs sels non toxiques.
10. Sel suivant l'une quelconque des reven-
 20 dications précédentes, caractérisé en ce qu'il est choisi entre des sels formés avec des acides apportant des anions physiologiquement acceptables et, pour les composés de formule I qui sont acides, entre des sels de métaux alcalins, de métaux alcalino-terreux, d'aluminium et d'ammonium et des
 25 sels formés avec des bases organiques apportant des cations physiologiquement acceptables.
11. Procédé de production d'un composé de formule I ou d'un sel non toxique de ce composé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce
 30 que :
- (a) pour des composés de formule I dans laquelle A¹ est un groupe de formule partielle IIa, IIb ou IIc où Za, Zb et Zc représentent respectivement un groupe carboxy, un dérivé d'acide carboxylique de formule IIIa, IIIb ou IIIc

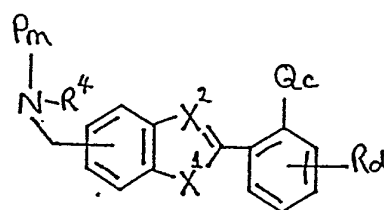
68



IIIa



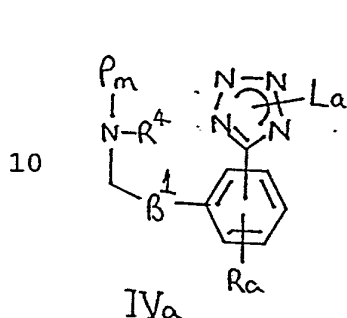
IIIb



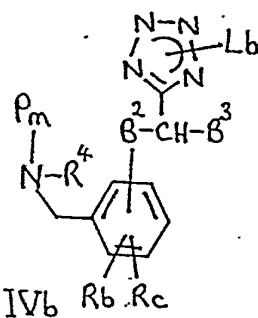
IIIc

dans laquelle Qa, Qb et Qc sont respectivement des groupes carboxy protégés choisis entre des groupes (alkoxy en C₁ à C₆)carbonyle, phénoxy-carbonyle, benzyloxy-carbonyle et
5 carbamoyle, est converti en carboxy ;

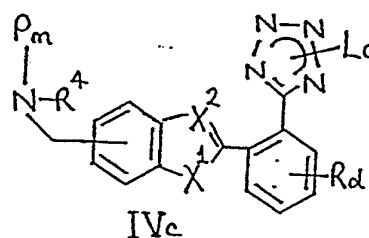
(b) pour des composés de formule I dans laquelle A¹ est un groupe de formule partielle IIa, IIb ou IIc où Za, Zb et Zc sont respectivement des groupes tétrazolyne, un composé de formule IVa, IVb ou IVc



IVa



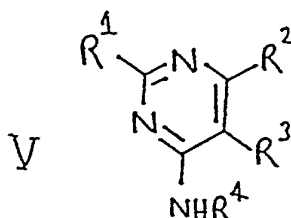
IVb



IVc

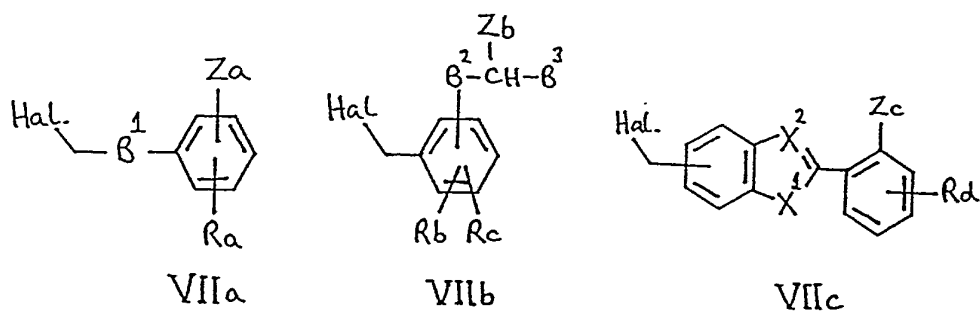
dans laquelle La, Lb et Lc représentent respectivement des groupes protecteurs fixés à un atome d'azote du groupement tétrazolyne, est débarrassé de sa protection ;

(c) une aminopyrimidine de formule V



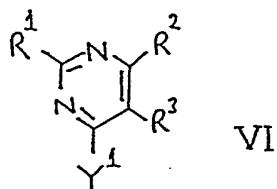
V

est alkylée avec un composé de formule VIIa, VIIb ou VIIc

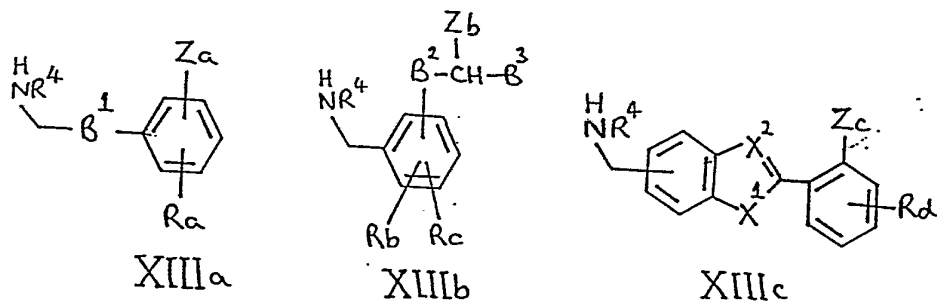


où Hal. représente un groupe partant convenable ;

(d) un dérivé hétérocyclique de formule VI

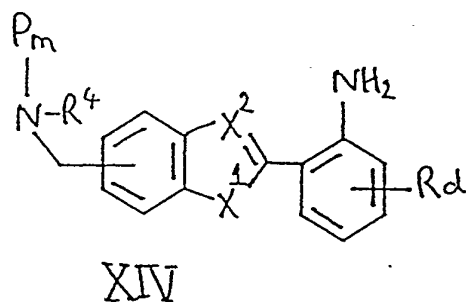


5 dans laquelle Y^1 est un groupe partant convenable est amené à réagir avec une amine de formule XIIIa, XIIIb ou XIIIc



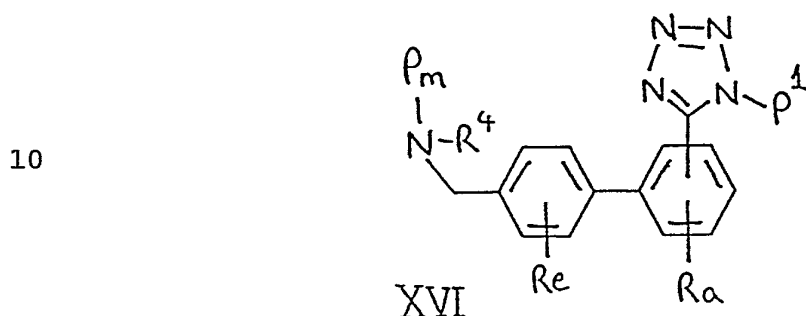
(e) pour les composés de formule I dans laquelle A^1 est un groupe de formule partielle IIc dans laquelle Zc est

10 un groupe de formule CF_3SO_2NH- , un composé de formule XIV



est amené à réagir avec l'anhydride d'acide trifluorométhane-sulfonique ; ou bien

- (f) pour des composés de formule I dans laquelle A^1 est un groupe de structure partielle IIa dans laquelle Za est un groupe tétrazolye, B^1 est un groupe p-phénylène portant facultativement un substituant choisi entre des substituants alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 , halogéno, alcanoyle en C_1 à C_4 , trifluorométhyle, cyano et nitro, un composé de formule XVI



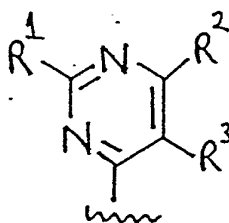
- dans laquelle P^1 est un groupe phényle déficitaire en électrons ou un groupe pyrimidyle ou pyridyle ; Re est l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 , halogéno, alcanoyle en C_1 à C_4 , trifluorométhyle, cyano ou
- 15 nitro, est amené à réagir avec une base choisie entre un hydroxyde, un alcanolate en C_1 à C_{12} , un alcanethiolate en C_1 à C_{12} , un phénolate, un thiophénolate ou un diphénylphosphure de métal alcalin, tout noyau phényle des trois derniers groupes pouvant facultativement porter un groupe alkyle en C_1
- 20 à C_4 , alkoxy en C_1 à C_4 ou halogéno ;
- après quoi, lorsqu'on désire un composé de formule I dans laquelle Za, Zb ou Zc est un groupe $-CO.NH.(1H-tétrazole-5-yle)$, un groupe de formule $-CO.NH.SO_2R^8$ ou un groupe ester, un acide carboxylique de formule I dans laquelle Za, Zb et Zc
- 25 sont des groupes carboxy (ou un dérivé réactif dudit acide) est amené à réagir avec le 5-aminotétrazole, un sulfonamide de formule $NH_2.SO_2R^8$ ou un sel de ce composé, ou un alcool approprié ou avec un sel de cet alcool ;

lorsqu'un sel non toxique d'un composé de formule I est désiré, on l'obtient par réaction avec la base appropriée apportant un cation physiologiquement acceptable ou avec l'acide approprié apportant un anion physiologiquement acceptable, ou par tout autre procédé classique de formation d'un sel ; et

lorsqu'on désire une forme optiquement active d'un composé de formule I, on conduit l'un des modes opératoires (a)-(e) ci-dessus en utilisant une matière de départ optiquement active, ou bien

la forme racémique d'un composé de formule I dans laquelle Z_a , Z_b ou Z_c est un groupe acide, est dédoublée par réaction avec une forme optiquement active d'une base organique convenable, l'opération étant suivie de la séparation classique du mélange diastéréo-isomérique de sels ainsi obtenu, et de la libération de la forme optiquement active désirée dudit composé de formule I par un traitement classique avec un acide ;

et dans laquelle le groupe P_m est un groupe de formule partielle



et les radicaux génériques ont l'une quelconque des définitions données dans l'une quelconque des revendications 1 à 8, sauf spécification contraire.

12. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule I ou un sel non toxique de ce composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 10, en association avec un diluant ou support acceptable du point de vue pharmaceutique.