

Brevet N° <u>86900</u>
du <u>31 juillet 1987</u>
Titre délivré : <u>08 MARS 1989</u>

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



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

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société anonyme dite: L'OREAL S.A., 14, rue Royale, 75008 (1)
Paris, France, représentée par Maître Alain RUKAVINA, avocat-
avoué, demeurant à Luxembourg, 10A, boulevard de la Foire, (2)
agissant en sa qualité de mandataire

dépose(nt) ce trente et un juillet 1900 quatre-vingt-sept (3)
à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :

"Procédé de préparation de pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine
oxyde-3 et composés nouveaux"

2. la délégation de pouvoir, datée de _____ le _____

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

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

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le 31 juillet 1987

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

Monsieur Jean MAIGNAN, 8, rue Halevy, 93290 Tremblay-les- (5)
Gonnesse; Monsieur Serge RESTLE, 140, rue Anatole France, 93100
Aulnay-sous-Bois; Monsieur Gérard LANG, 44, avenue Lacour, 95210
Saint-Gratien; tous les trois en France

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) // déposée(s) en (7) //
le // (8)

au nom de // (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
10A, boulevard de la Foire (10)

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

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

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

31 juillet 1987

à 15.00 heures



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

Brevet N° 96980
 du 31 juillet 1987
 Titre délivré :

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



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

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société anonyme dite: L'OREAL S.A., 14, rue Royale, 75008 (1)
 Paris, France, représentée par Maître Alain RUKAVINA, avocat-
 avoué, demeurant à Luxembourg, 10A, boulevard de la Foire, (2)
 agissant en sa qualité de mandataire

dépose(nt) ce trente et un juillet 1987 quatre-vingt-sept (3)
 à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :

"Procédé de préparation de pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine
 oxyde-3 et composés nouveaux"

2. la délégation de pouvoir, datée de le

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

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

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

le 31 juillet 1987

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

Monsieur Jean MAIGNAN, 8, rue Halevy, 93290 Tremblay-les- (5)
 Gonesse; Monsieur Serge RESTLE, 140, rue Anatole France, 93100
 Aulnay-sous-Bois; Monsieur Gérard LANG, 44, avenue Lacour, 95210
 Saint-Gratien; tous les trois en France

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

(6) // déposée(s) en (7) //
 le // (8)

au nom de // (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

10A, boulevard de la Foire (10)

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

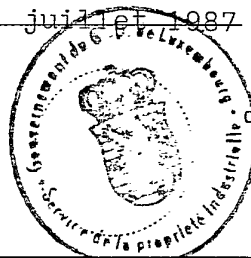
Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

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

31 juillet 1987

à 15.00 heures



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

COFD

2.5553

782/87

GD/DD/MG

LU 419

Société anonyme dite : L'OREAL

Procédé de préparation de pipéridino-6 diamino-2,4
pyrimidine oxyde-3 et composés nouveaux.

Invention de Jean MAIGNAN

Serge RESTLE

Gérard LANG

Procédé de préparation de pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 et composés nouveaux.

5 La présente invention est relative à la préparation de pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 plus connu sous la dénomination internationale générique de "Minoxidil".

10 Le "Minoxidil" est connu en lui-même pour ses propriétés antihypertensives ainsi que pour son application dans le traitement de l'alopecie et de la pelade.

15 On connaît déjà plusieurs procédés de préparation de la pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3. C'est ainsi que le brevet US-3.382.247 décrit un procédé consistant à préparer dans une première étape la chloro-6 diamino-2,4 pyrimidine à partir de l'hydroxy-6 diamino-2,4 pyrimidine par traitement à l'oxychlorure de phosphore. Par réaction d'un phénate
20 sur la chloro-6 diamino 2,4-pyrimidine, on obtient la phénoxy-6 diamino-2,4 pyrimidine. Cette dernière est oxydée par l'acide métachloroperbenzoïque (MCPA) en

N-oxyde-3 correspondant. Après réaction avec la pipéridine, on isole le "Minoxidil".

5 Le brevet GB-A-2.032.434 décrit un procédé de préparation du "Minoxidil" consistant à préparer dans une première étape le dérivé O-tosylé de l'hydroxy-6 diamino-2,4 pyrimidine, à oxyder ce dernier en un oxyde correspondant par action de l'acide métachloroperbenzoïque et enfin à traiter ce tosylate N-oxyde par la pipéridine.

10 Selon le brevet US-A-3.910.928, le noyau pyrimidine est synthétisé à partir du cyanimino-3 propionitrile.

15 Dans les deux premières synthèses, les fonctions amine dans les positions 2 et 4 de la chloro ou de l'hydroxydiaminopyrimidine restent libres.

20 La demanderesse a découvert, ce qui fait l'objet de l'invention, un nouveau procédé de préparation de pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 ou "Minoxidil" suivant un procédé simple et peu onéreux par rapport aux procédés préconisés dans l'état de la technique.

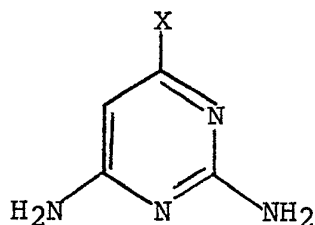
L'invention a donc pour objet un nouveau procédé de préparation du "Minoxidil".

25 Un autre objet de l'invention est constitué par les produits nouveaux préparés au cours de ce procédé.

D'autres objets apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

30 Le procédé de préparation de la pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3, conforme à l'invention, est essentiellement caractérisé par le fait que l'on protège, dans une première étape, au moins l'une des deux fonctions amine du composé de formule (1) :

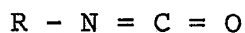
5



(1)

10

dans laquelle X désigne halogène ou un groupement OH par une réaction d'addition d'un isocyanate de formule :



15

dans laquelle R désigne un groupement alkyle ayant de préférence 1 à 6 atomes de carbone sur l'un des groupements amine du composé de formule (1), que l'on oxyde le dérivé d'urée résultant pour transformer le composé en N-oxyde correspondant, le N-oxyde étant ensuite amené à réagir avec la pipéridine puis soumis à

20

une réaction d'élimination du (des) groupement(s) protecteur(s) par traitement avec une base organique ou inorganique.

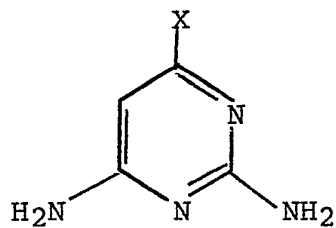
25

Le procédé conforme à l'invention peut en particulier être illustré par les schémas réactionnels ci-après.

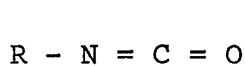
SCHEMA A

5

(1)

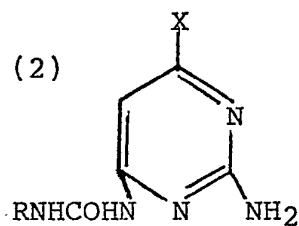
1a : X = Cl1b : X = OH

10

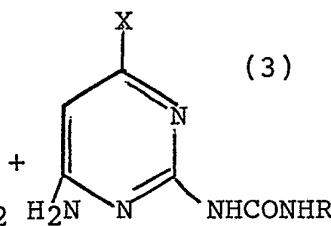


15

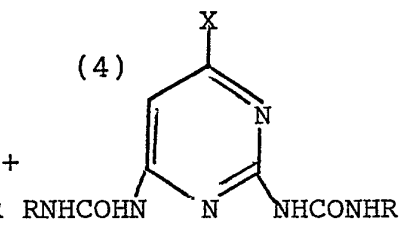
(2)



(3)



(4)

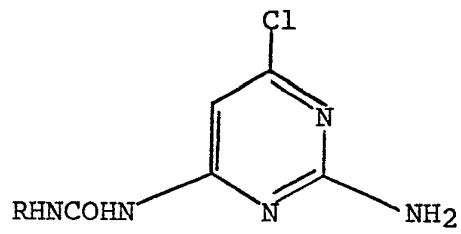


20

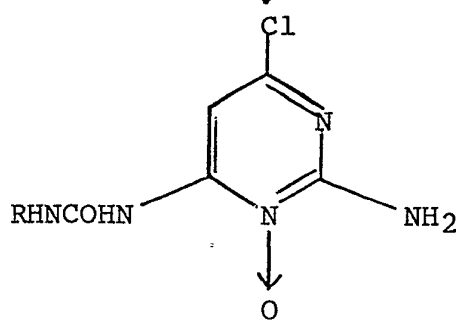
2a : X = Cl2b : X = OH3a : X = Cl3b : X = OH4a : X = Cl4b : X = OH

SCHEMA B

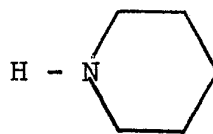
5



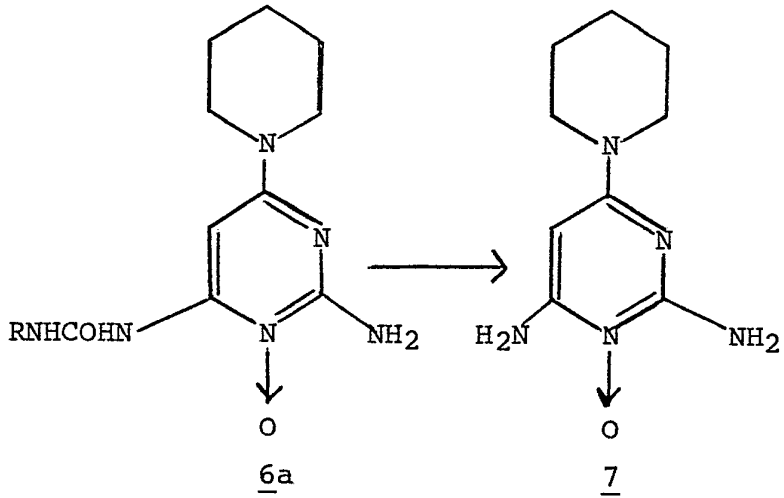
10

2a

15

5a

25

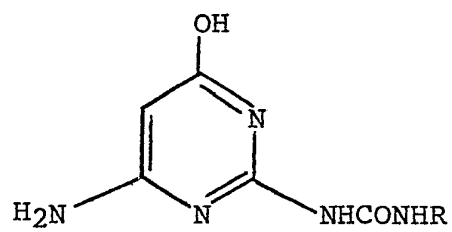


30

6a7

SCHEMA C

5

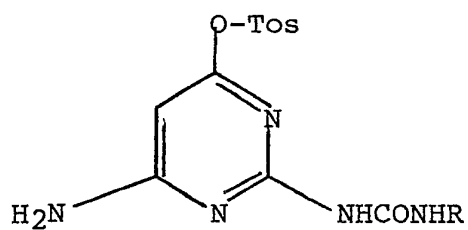


10

3b

Cl-Tos

15

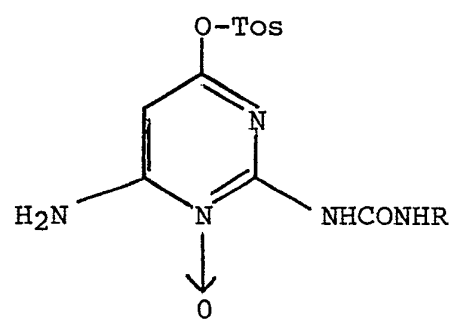


20

3c

(O)

25



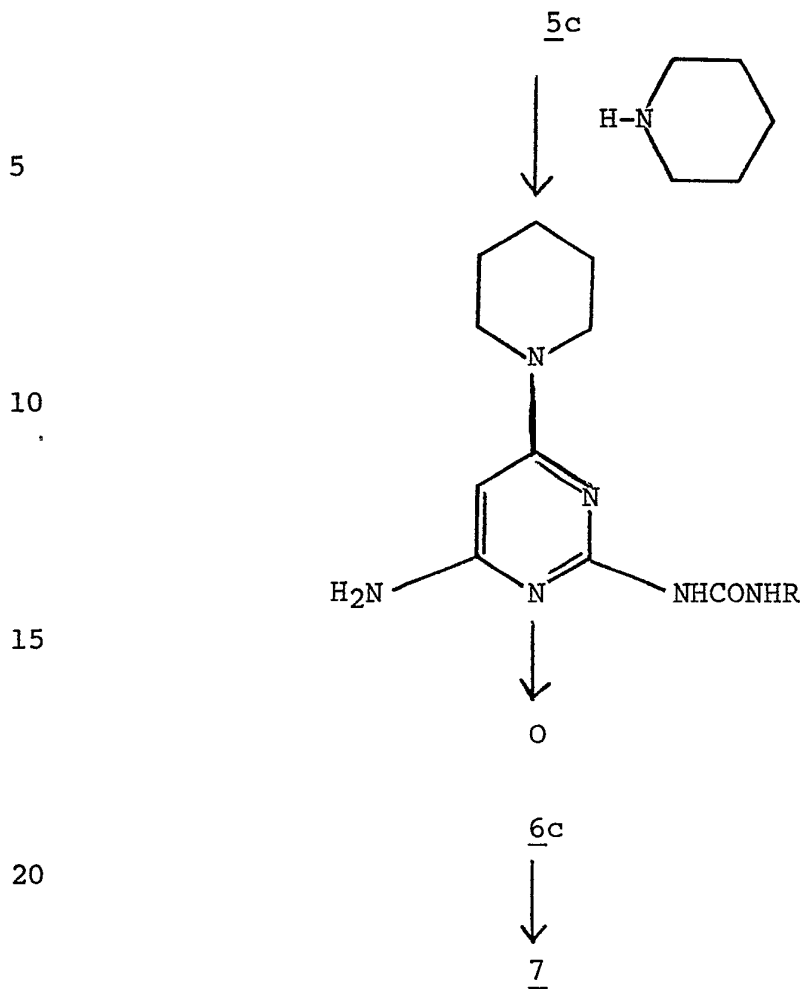
30



O

35

5c



SCHEMA A

Dans la première étape du procédé conforme à l'invention, on obtient un mélange de mono-urées de formule 2a et 3a, en partant du composé 1a, contenant
5 suivant le temps de mise en réaction et le nombre d'équivalents d'isocyanate, une quantité plus ou moins importante de di-urées de formule 4a.

Il est possible d'orienter de façon sélective la réaction vers la formation de l'urée 2a ou 3b en
10 utilisant des solvants aprotiques tels que plus particulièrement le diméthylsulfoxyde (DMSO), le diméthylformamide (DMF) ou la N-méthyl pyrrolidone. Il se forme l'urée 2a ou 3b suivant que le produit de départ est respectivement le produit chloré 1a ou
15 hydroxylé 1b.

Il est possible d'éliminer facilement le peu de diurée 4a ou 4b formée, par filtration à température ambiante des mélanges réactionnels, du fait de la grande
20 différence de solubilité dans le milieu des mono-urées ou des di-urées.

Cette première étape est particulièrement intéressante car elle met en oeuvre des produits commerciaux et facilement accessibles.

Des résultats particulièrement intéressants, notamment au niveau du rendement de la réaction, sont
25 obtenus en utilisant le butyl-isocyanate.

En utilisant un solvant de réaction tel que le tétrahydrofurane dans la première étape, on obtient de façon préférentielle l'urée 3a, en partant du composé
30 1a, en particulier lorsqu'on utilise l'isocyanate de butyle.

SCHEMA B

Au cours de la deuxième étape, l'oxydation s'effectue de façon préférentielle sur la mono-urée de

formule 2a dont la fonction amino en position 4 est bloquée. Cette urée est plus facilement oxydable en position 3. On peut opérer en particulier en phase hétérogène dans un mélange d'un solvant chloré comme par exemple le dichlorométhane en présence d'environ 5 à 30% d'acide formique et de préférence 10%, en ajoutant un excès d'eau oxygénée de 2 à 5 équivalents par rapport au composé de départ 2a et de préférence 2,5 équivalents. On obtient ainsi une transformation quantitative de l'urée 2a en N-oxyde-3 (5a) correspondant. On obtient également de très bons résultats en utilisant le dioxanne à la place du dichlorométhane.

La réaction est conduite à une température comprise entre 0 et 70°C, et de préférence entre 35 et 65°C.

La demanderesse a constaté qu'en opérant dans ces conditions, on ne détecte, par les moyens chromatographiques habituels, aucun dérivé secondaire ni aucun dérivé de dégradation dans des quantités notables.

SCHEMA C

Une autre variante de l'étape 2 conforme à l'invention consiste à transformer la mono-urée 3b hydroxylée en tosylate correspondant 3c suivant des méthodes connues; le composé 3c étant ensuite oxydé en un N-oxyde-3 (5c). La mono-urée 3b étant obtenue de façon préférentielle par action d'un isocyanate sur le produit de départ 1b solubilisé dans la N-méthyl pyrrolidone.

Il est à noter que le tosylate ou le benzène sulfonate peut être synthétisé, dans une première étape, à partir du composé (1b). Dans une seconde étape, ce tosylate ou benzène sulfonate est mis en réaction avec un isocyanate et on obtient alors des sulfonates de

mono-urées (2b) et/ou (3b).

5 Dans une étape ultérieure, les composés 5a ou 5c sont amenés à réagir avec la pipéridine utilisée de préférence en excès et sont transformés respectivement en mono-urée de formule 6a ou 6c. Les rendements de transformation sont également dans ce cas particulièrement intéressants et quantitatifs.

10 Enfin, dans une dernière étape, on procède à l'élimination du groupement protecteur urée par traitement avec une base forte minérale ou organique telles que plus particulièrement la potasse, la soude, le méthylate de sodium, mais de préférence la potasse.

15 Ce procédé est particulièrement intéressant dans la mesure où il peut également s'appliquer au mélange des composés 2a, 3a, et 4a.

Le procédé permet de transformer le composé de formule (1) en une mono-urée par une réaction d'addition simple d'une fonction amine sur un isocyanate.

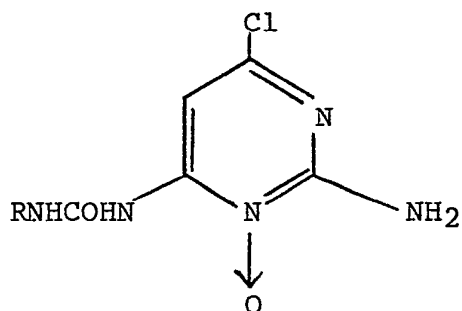
20 Les mono-urées ainsi obtenues sont beaucoup plus solubles dans les solvants habituels que les composés de départ et se prêtent particulièrement bien aux réactions d'oxydation pour obtenir les N-oxyde-3 correspondants.

25 Le fait d'utiliser les mono-urées conduit en particulier à des oxydations sélectives.

30 La réaction particulièrement préférée consiste à passer par l'intermédiaire de la chloro-6 diamino-2,4 pyrimidine qui met en oeuvre au niveau de l'oxydation l'eau oxygénée qui est l'oxydant préféré. L'utilisation de l'eau oxygénée présente également l'avantage de réduire les coûts et d'éviter les problèmes d'élimination de l'acide métachloroperbenzoïque.

Les composés intermédiaires chlorés en position 6 sous forme de N-oxyde répondant à la formule :

5



10

sont particulièrement intéressants du fait de leur solubilité pour le traitement par la pipéridine.

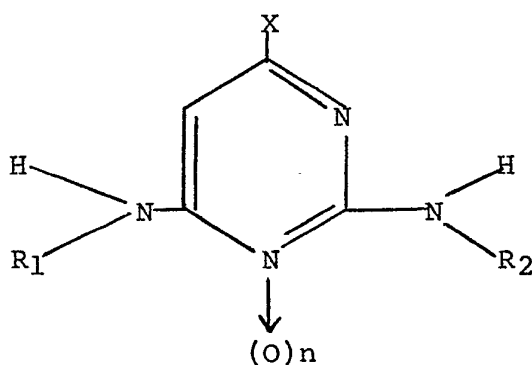
La transformation à la dernière étape de l'urée en amine correspondante est une réaction simple puisqu'elle est réalisée par action d'une base minérale ou organique.

Les urées intermédiaires, préparées au cours du procédé conforme à l'invention, sont des produits nouveaux et constituent des objets de l'invention.

20

Ces composés répondent à la formule :

25



30

dans laquelle :

X désigne OH, Cl, O-tosyl ou O-benzène sulfonyl ou un groupement pipéridine ;

R₁ et R₂, indépendamment l'un de l'autre désignent hydrogène ou le groupement RNHCO- ;

35

dans laquelle R désigne alkyle en C₁-C₆, R₁ et R₂ ne

désignant pas simultanément hydrogène; et

n est égal à 0 ou 1,

ainsi que leurs formes tautomères ou isomères.

5 Les exemples suivants sont destinés à
illustrer l'invention sans pour autant présenter un
caractère limitatif.

EXEMPLE 1

10 Synthèse du pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine
oxyde-3 (7)

lère étape

Préparation de la N-(amino-2 chloro-6 pyrimidinyl-4),
N'-butyl urée

15

A une suspension de 5 g de chloro-6 diamino-
2,4 pyrimidine dans 50 cm³ de DMSO on ajoute 8,6 cm³ de
butylisocyanate, puis on chauffe le milieu réactionnel à
80°C jusqu'à disparition du produit de départ en CCM.

20

Après hydrolyse du milieu réactionnel le
produit est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase
organique est lavée, séchée puis concentrée sous
pression réduite.

25

On obtient 5,1 g de produit qui sont purifiés
par recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

La N-(amino-2 chloro-6 pyrimidinyl-4),
N'-butyl urée cristallise sous forme de cristaux blancs
fondant à 227°C.

30

Le spectre ¹H RMN 250 MHz est conforme à la
structure attendue.

2ème étapePréparation de la N-(amino-2 oxyde-3 chloro-6 pyrimidinyl-4), N'-butyl urée

5 A une suspension de 2,8 g de N-(amino-2 chloro-6 pyrimidinyl-4), N'-butyl urée préparée précédemment dans un mélange de 100 cm³ d'alcool et 15 cm³ d'eau, on ajoute 2,17 g d'acide métachloroperbenzoïque.

10 La température de la réaction est maintenue à 20°C et on suit son évolution en CCM.

Après transformation du produit de départ, l'alcool est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris dans de l'eau additionnée d'hydrogéné-carbonate de sodium.

15 Après une demi-heure d'agitation vigoureuse de la phase aqueuse, le précipité est filtré, lavé abondamment à l'eau et séché.

20 On obtient 2,5 g de cristaux blancs dont le point de fusion est de 195-196°C et dont le spectre ¹H RMN est conforme à la structure attendue.

2ème étape bisPréparation de la N-(amino-2 oxyde-3 chloro-6 pyrimidinyl-4) N'-butyl uréeOxydation à l'eau oxygénée

25 A une solution de 1,9 g de N-(amino-2 chloro-6 pyrimidinyl-4), N'-butyl urée, préparée précédemment dans 40 cm³ de dichlorométhane et 4 cm³ d'acide formique, on ajoute 1,9 cm³ d'eau oxygénée. La solution est portée à 40°C pendant 4 heures. Après transformation du produit de départ, le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris à l'eau.

35 Le précipité est filtré, lavé abondamment à l'eau et

séché. On obtient 1,4 g de cristaux correspondant au produit attendu et dont le point de fusion est de 194-195°C.

5 3ème étape

Préparation de la N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-butyl urée

10 Une suspension de 1 g de N-(amino-2 oxyde-3 chloro-6 pyrimidinyl-4), N'-butyl urée préparée précédemment dans 10 cm³ de pipéridine est chauffée pendant 1 heure à 100°C.

15 Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée. Le précipité obtenu est filtré, séché et recristallisé dans le méthanol.

On obtient 0,950 mg de N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-butyl urée.

4ème étape

20 Préparation du pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3

25 Une solution de 1 g de N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-butyl urée dans un mélange de 50 cm³ d'isopropanol et 25 cm³ de potasse 10 N est chauffée à 80°C jusqu'à disparition du produit de départ.

30 L'isopropanol est évaporé sous pression réduite et le produit attendu cristallise dans la phase aqueuse. La phase aqueuse est diluée avec 50 cm³ d'eau et le produit est filtré.

Par recristallisation dans le méthanol, on obtient 550 mg de pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 dont le point de fusion est de 260°C.

Dans l'exemple précédent, chaque composé intermédiaire est purifié par recristallisation. Il est possible de conduire cette synthèse jusqu'à la dernière étape sans purification des intermédiaires.

5 On donne ci-après les quantités obtenues à chacune de ces étapes.

EXEMPLE 1 bis

10 1ère étape

Préparation de la N-(amino-2 chloro-6 pyrimidinyl-4), N'-butylurée.

15 100 g de chloro-6 diamino-2,4 pyrimidine en solution dans 1 litre de N-méthyl pyrrolidone sont traités par 95 cm³ de n-butylisocyanate à 95°C pendant 9 heures. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est versé dans 5 litres d'eau. Le précipité obtenu est
20 essoré et séché.

On obtient 164 g de N-(amino-2 chloro-6 pyrimidinyl-4) N'-butylurée brute contenant environ 20% de son isomère.

25 2ème étape

Préparation de la N-(amino-2 oxyde-3 chloro-6 pyrimidinyl-4), N'-butylurée.

30 A une suspension de 150 g du produit brut obtenu à l'étape précédente dans 2 litres de dioxanne et 200 cm³ d'acide formique, on ajoute 175 cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes. Le mélange est porté à une température de 60°C pendant 48 heures. Après filtration

sur célite, l'excès d'eau oxygénée est détruit par addition d'une solution aqueuse d'hydrogénosulfite. Puis, le dioxanne est éliminé par évaporation sous vide. Le N-oxyde obtenu à la température ambiante sous
5 forme de cristaux est essoré, lavé à l'eau et séché.

On obtient 92 g de N-(amino-2 oxyde-3 chloro-6 pyrimidinyl-4), N'-butylurée.

Dans ce mode opératoire, la filtration sur célite s'effectue à 40°C; on élimine ainsi la majorité
10 de l'isomère en position 2; ce dernier ne s'oxyde pas dans ces conditions.

3ème étape

15 Préparation de la N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-butylurée.

Une suspension de 90 g de N-(amino-2 oxyde-3 chloro-6 pyrimidinyl-4), N'-butylurée obtenue à l'étape
20 précédente dans 700 cm³ d'éthanol et 170 cm³ de pipéridine, est portée sous agitation à 50°C pendant 4 heures. Le milieu devient progressivement homogène. Une partie du chlorhydrate de pipéridine précipité à la température ambiante est éliminée par filtration. La
25 solution est concentrée de façon que le volume final soit de 500 cm³. Elle est versée, sous forte agitation, sur 1,5 litre d'eau glacée.

On obtient 97 g de N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4, N'-butylurée.
30

4ème étape

Préparation du pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3.

Une solution de 90 g du produit obtenu dans l'étape précédente dans 750 cm³ de butanol et 10 cm³ d'eau est portée, sous agitation, à une température de 100°C. On ajoute 20 g de potasse en pastilles en petites portions à cette solution. Le chauffage est maintenu pendant 3 heures. Après refroidissement, la solution est lavée à l'eau et le butanol est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le produit obtenu est alors agité dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle à température ambiante; on extrait ainsi la majorité des impuretés.

On obtient 45 g de pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 que l'on recristallise dans un mélange acétonitrile-méthanol.

15

EXEMPLE 2

Synthèse du pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 à partir de la diamino-2,4 hydroxy-6 pyrimidine.

20

lère étape

Synthèse de la N-(amino-4 hydroxy-6 pyrimidinyl-2), N'-cyclohexyl urée.

25

A une suspension de 10 g de diamino-2,4 hydroxy-6 pyrimidine dans environ 100 cm³ de N-méthyl pyrrolidone, portée à 60°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 10 cm³ d'isocyanate de cyclohexyle dans 50 cm³ de N-méthyl pyrrolidone. A la fin de l'addition, le chauffage est maintenu pendant 3 heures. Puis on rajoute 2 cm³ d'isocyanate de cyclohexyle et on porte le milieu réactionnel à 90°C pendant 2 heures. Après vérification en chromatographie sur couche mince de la disparition totale du produit de départ, on additionne

30

un mélange de 5 cm³ d'acide acétique dans 20 cm³ d'eau et on abandonne le milieu réactionnel pendant une nuit à température ambiante.

5 La solution est versée sur 1 l d'eau et on maintient l'agitation pendant environ 1 heure. Le produit attendu est filtré et après séchage on récupère 17 g d'une poudre blanche dont le point de fusion est de 236°C (capillaire).

10 Analyse élémentaire : C₁₁H₁₇N₅O₂

	C%	H%	N%	O%
Valeur calculée :	52,57	6,82	27,87	12,73
Valeur trouvée :	51,85	6,75	27,53	12,55

15

2ème étape

Synthèse de la N-(paratolylsulfonyloxy-6 amino-4 pyrimidinyl-2), N'-cyclohexylurée.

20

A une suspension de 8 g de N-(amino-4 hydroxy-6 pyrimidinyl-2), N'-cyclohexylurée et de 12,2 g de chlorure de paratoluène sulfonyle dans un mélange de 120 cm³ d'eau et de 40 cm³ d'acétone portée à 40°C, on ajoute goutte à goutte une solution de soude 1N. On suit la réaction en contrôlant en continu le pH du milieu réactionnel pour s'assurer que la soude additionnée est rapidement consommée.

30 Lorsque la réaction n'évolue plus on vérifie en chromatographie sur couche mince que tout le produit de départ a disparu et on rajoute 100 cm³ de soude diluée pour éliminer l'excès de chlorure de paratoluène sulfonyle.

35 Le précipité ainsi obtenu est filtré et lavé abondamment à l'eau (jusqu'à neutralité des eaux de

rinçage). Après séchage on récupère 8,3 g de produit pur fondant à 203-205°C.

Analyse élémentaire : C₁₈H₂₃N₅O₅S

5

	C%	H%	N%	O%	S%
Valeur calculée :	53,32	5,72	17,27	15,78	7,91
Valeur trouvée :	53,11	5,65	17,31	15,63	7,88

10

3ème étape

Synthèse de la N'-(paratolylsulfonyloxy-6 amino-4 oxyde-3 pyrimidinyl-2), N'-cyclohexylurée.

15

A une suspension de 3 g de N-(paratolylsulfonyloxy-6 amino-4 pyrimidinyl-2), N'-cyclohexylurée dans 100 cm³ de dioxanne on ajoute 20 cm³ d'acide formique et 6 cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes et on porte le milieu réactionnel à 55°C pendant environ 1 heure (le produit de départ passe en solution). On ajoute 3 cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes et on maintient le chauffage pendant encore 1 heure.

20

Le mélange réactionnel est versé sur 300 cm³ d'eau glacée et le précipité qui se forme est filtré et lavé abondamment à l'eau.

25

Après séchage on récupère une poudre blanche dont le spectre ¹H RMN 80 MHz est conforme à la structure attendue et dont le point de fusion est de 215°C. (le produit commence à brunir à partir de 130°C).

30

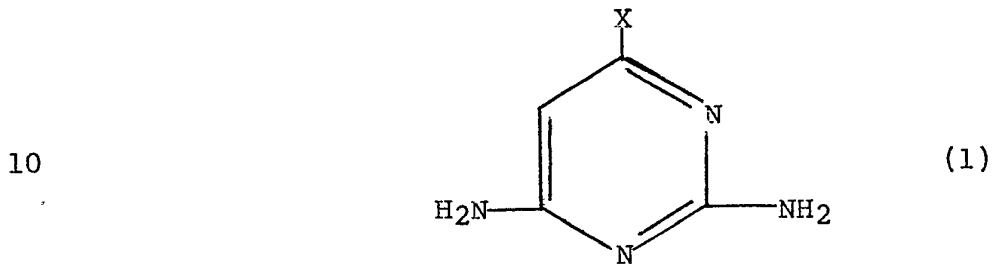
4ème étapeSynthèse de la N-(pipéridino-6 amino-4 oxyde-3 pyrimidinyl-2), N'-cyclohexylurée.

5 A une solution de 1,5 g de N-(paratolyl
sulfonyloxy-6 amino-4 pyrimidinyl-2), N'-cyclohexylurée
dans 50 cm³ de THF on ajoute 0,5 cm³ de pipéridine. On
agite le milieu réactionnel pendant une 1/2 heure à
température ambiante puis on chauffe à 60°C pendant 1
10 heure. A la fin de la réaction le milieu est versé dans
l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle.

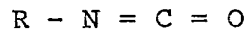
Le brut de réaction est purifié par
chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂-MeOH)
et on récupère 750 mg d'une poudre blanche légèrement
rosée dont le spectre ¹H RMN 80 MHz correspond à la
15 structure attendue et qui fond à 183-185°C.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation de pipéridino-6
 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3, caractérisé par le fait
 5 que l'on protège dans une première étape, au moins l'une
 des deux fonctions amine d'un composé de formule (1) :



dans laquelle X désigne halogène ou un groupement OH par
 15 une réaction d'addition d'un isocyanate de formule :

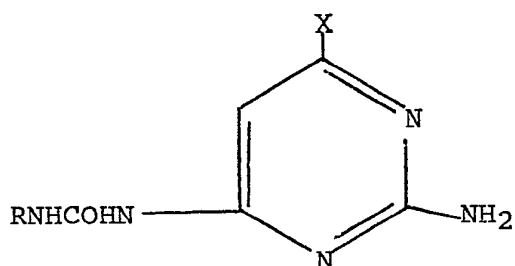


dans laquelle R désigne un groupement alkyle sur l'un
 des groupements amine du composé de formule (1), que
 l'on oxyde ensuite le dérivé d'urée résultant pour
 20 transformer le composé en N-oxyde correspondant, le
 N-oxyde étant ensuite amené à réagir avec la pipéridine
 puis soumis à une réaction d'élimination du ou des
 groupements protecteurs par traitement avec une base
 organique ou inorganique.

25 2. Procédé selon la revendication 1,
 caractérisé par le fait que le groupement alkyle de
 l'isocyanate comporte 1 à 6 atomes de carbone.

30 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2,
 caractérisé par le fait que la première étape du procédé
 est effectuée dans un solvant aprotique conduisant à la
 formation d'un composé répondant à la formule (2) :

5



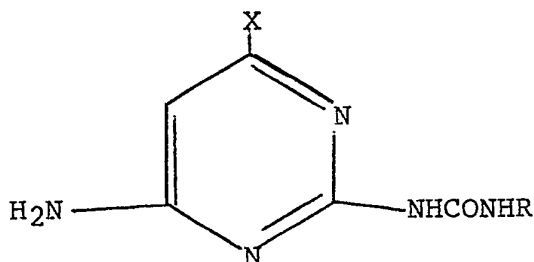
(2)

dans laquelle X et R ont les mêmes significations qu'indiquées ci-dessus.

10

4. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que l'on utilise comme solvant du tétrahydrofurane et qu'on obtient un composé répondant à la formule (3) :

15



(3)

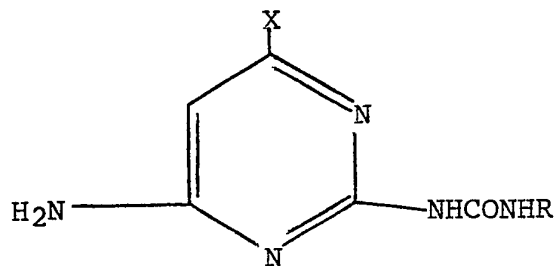
20

dans laquelle X et R ont les mêmes significations que celles indiquées ci-dessus.

25

5. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que l'on utilise comme solvant de la N-méthylpyrrolidone et qu'on obtient un composé répondant à la formule (3) :

30



(3)

dans laquelle X est OH et R a les mêmes significations que celles indiquées ci-dessus.

5 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que l'on procède à l'oxydation du composé de formule (2) dans lequel X désigne chlore en phase hétérogène dans un mélange d'un solvant chloré et d'acide formique ou un mélange de dioxanne et d'acide formique et d'un excès d'eau oxygénée de 2 à 5 équivalents par rapport au composé 2a.

10 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé par le fait que l'on transforme la mono-urée de formule (3), dans laquelle X désigne OH, en tosylate ou en benzène sulfonate correspondant et que le composé en résultant est ensuite oxydé en N-oxyde-3.

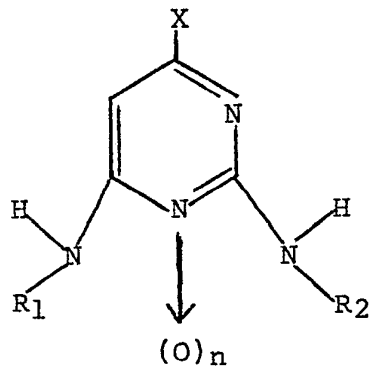
15 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé par le fait que l'oxydation en un N-oxyde-3 s'effectue par l'acide métachloroperbenzoïque.

20 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que les N-oxyde-3 sont amenés à réagir avec la pipéridine utilisée en excès.

25 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait que l'élimination du ou des groupements protecteurs urée est mise en oeuvre par traitement avec une base forte, minérale ou organique.

30 11. Composés nouveaux, caractérisé par le fait qu'ils répondent à la formule :

5



10

dans laquelle :

X désigne OH, Cl, O-tosyl, O-benzènesulfonyl;

R₁ et R₂, indépendamment l'un de l'autre, désignent hydrogène ou le groupement RNHCO-;

15

dans laquelle R désigne alkyle en C₁-C₆, R₁ et R₂ ne désignant pas simultanément hydrogène; et

n est égal à 0 ou 1,

ainsi que leurs formes tautomères ou isomères.

Dessins : planches
 25 pages dont 1 page de garde
 20 pages de description
 4 pages de revendication
 abrégé descriptif

Luxembourg, le 31 JUL. 1987

Le mandataire :

Me Alain Rukavina