



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1004489A3

NUMERO DE DEPOT : 9000710

Classif. Internat.: C07D A61K

Date de délivrance : 01 Décembre 1992

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 12 Juillet 1990 à 14h20
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : EGIS GYOGYSZERGYAR
Kereszturi ut 30-38, BUDAPEST 1106(HONGRIE)

représenté(e)(s) par : OSCHINSKY Pierre, Rue Joseph Cuylits, 31 - B 1180 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : DERIVES DE DIHYDROPYRIMIDOTHIAZINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.

INVENTEUR(S) : Bozsing Daniel, Vezér u 116, Budapest 1141 (HU); Benko Pal, Tartsay V.u. 7, Budapest 1126 (HU); Petocz Lujza, Rakoczi tér 2, Budapest 1084 (HU); Szécsey Maria née Hegedüs, Kéro u 6, Budapest 1112 (HU); Tömpe péter Szaloki u 29, Budapest 1116 (HU); Gigler Gabor, Lenin krt 95, Budapest (HU); Gacsalyi Istvan, Baros u 67, Budapest 1201 (HU); Gyertyan Istvan, Összefogas st 9, Budapest 1165 (HU)

Priorité(s) 19.07.89 HU HUA 365889 19.07.89 HU HUA 365989

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 01 Décembre 1992
PAR DELEGATION SPECIALE :


WLDITS L.
Directeur

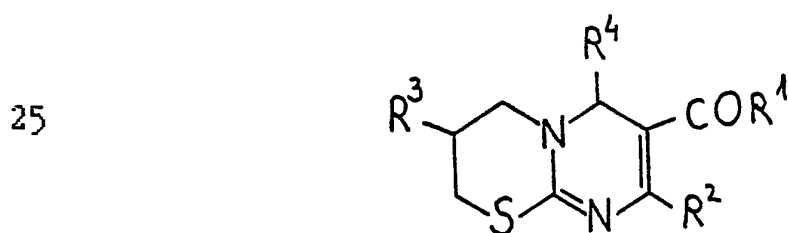
Dérivés de dihydropyrimidothiazine, leur procédé de préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de dihydropyrimidothiazine, à un procédé pour les préparer, à des compositions les contenant et à de nouveaux intermédiaires utiles dans la préparation de ces dérivés de dihydropyrimidothiazine, ainsi qu'à un procédé pour la préparation de ces intermédiaires.

Le brevet belge No. 752.893 décrit des dérivés de dihydropyrimidothiazine non substitués en position 7. Il est indiqué que ces composés ont des propriétés anti-inflammatoires.

Les dérivés de dihydropyrimidothiazine substitués en position 7 selon la présente invention, possèdent cependant en plus de l'effet anti-inflammatoire, un intéressant effet anti-angineux accompagné de propriétés diurétiques. De plus, ils exercent des effets sur le système nerveux central (effet sédatotranquillisant et/ou anti-dépresseur et spasmolytique) et certains de ces composés présentent de faibles propriétés inotrope positive ou inhibitrice de sécrétion acide.

Un objet de la présente invention est de fournir de nouveaux dérivés de dihydropyrimidothiazine représentés par la Formule générale I,



dans laquelle:

- 30 R¹ représente un groupe alcoxy en C₁₋₆, amino ou phénylamino,
 R² représente un groupe alkyle en C₁₋₆ ou phényle,
 R³ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₆, et
 R⁴ représente un groupe alkyle en C₁₋₁₁ ou phényle portant
 éventuellement un ou plusieurs substituants identiques ou
 35 différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe nitro,

amino, di-(alkyle en C₁₋₆)⁻amino, alkyle en C₁₋₆, alcoxy en C₁₋₆ et hydroxy,

et des sels d'addition acides acceptables du point de vue pharmaceutique de ceux-ci.

- 5 Le terme "alkyle" utilisé ici, se rapporte à des groupes hydrocarbonés aliphatiques saturés à chaîne droite ou ramifiée, comme par exemple, les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, i-propyle, n-butyle, etc. Les groupes "alcoxy" sont des groupes éther alkylque comprenant les groupes alkyles définis plus haut,
 10 comme par exemple les groupes méthoxy, éthoxy, t-butoxy, etc. Le terme "halogène" englobe les atomes de fluor, chlore, brome et iode. Les groupes dialkylamino comprennent des groupes alkyles en C₁₋₆ tels que définis plus haut, par exemple les groupes diméthylaminométhyle, diméthylaminoéthyle, diméthylaminopropyle,
 15 diéthylaminoéthyle, diéthylaminopropyle, etc.

Des composés de Formule générale I dans laquelle R¹ est un groupe méthoxy, éthoxy ou amino, R² est un groupe méthyle ou phényle, R³ est un atome d'hydrogène et R⁴ représente un groupe méthyle ou phényle, ce dernier portant un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les groupes méthoxy, halo ou nitro, et leurs sels d'addition acides acceptables du point de vue pharmaceutique, possèdent des propriétés pharmaceutiques particulièrement intéressantes.

Des composés particulièrement représentatifs des
 25 composés de Formule I sont les dérivés suivants:

6-(4-diméthylaminophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3] thiazine-7-carboxylate d'éthyle;

6-(2-méthoxyphényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H, 6H-pyrimido [2,1-b] [1,3] thiazine-7-carboxylate de méthyle;

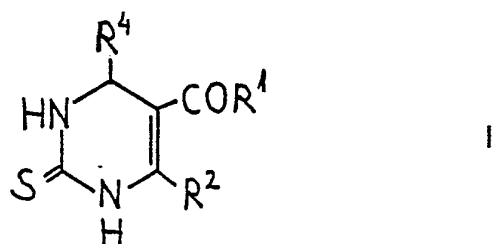
30 6-(3,4-dichlorophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3] thiazine-7-carboxylate de méthyle;

6-(4-chloro-3-nitrophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3] thiazine-7-carboxylate de méthyle;

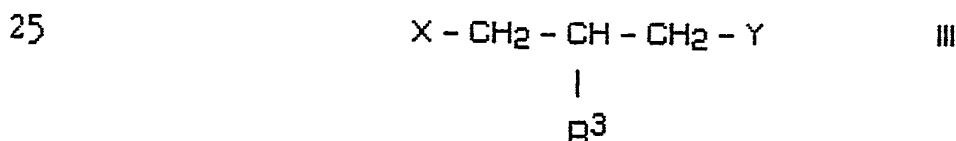
ainsi que leurs sels d'addition acides acceptables du point de vue
 35 pharmaceutique.

Les composés de Formule I sont des bases organiques, si bien qu'ils peuvent être transformés en sels d'addition acides. Les sels d'addition acides acceptables du point de vue pharmaceutique des composés de Formule générale I peuvent être formés avec des acides inorganiques ou organiques, comme par exemple, des halohydrates comme des chlorhydrates ou des bromhydrates; des carbonates, des carbonates acides, des sulfates, des acétates, des fumarates, des maléates, des citrates, des ascorbinates, etc.

Selon un autre aspect de la présente invention, on fournit un procédé pour la préparation des composés de Formule générale I et de leurs sels d'addition acides acceptables du point de vue pharmaceutique, qui comprend la réaction d'une 1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione 4,5,6-tri-substituée, représentée par la Formule II,



dans laquelle R¹, R² et R⁴ sont tels que définis plus haut, avec un dérivé dihalo de Formule générale III,



dans laquelle R³ est tel que défini plus haut et X et Y représentent un atome d'halogène,

et, si cela est désiré, la conversion du composé de Formule générale I ainsi obtenu en un sel d'addition acide de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, ou la libération d'une base de Formule générale I à partir d'un sel d'addition acide de celle-ci, ou la conversion d'un sel d'addition acide d'une base de Formule générale I en un autre sel d'addition acide.

La réaction est de préférence effectuée dans un solvant organique inerte ou un mélange de tels solvants. Le mélange réactionnel peut comprendre de préférence des alcools aliphatiques, par exemple l'éthanol ou l'isopropanol; des dialkyl
5 amides, par exemple le diméthylformamide; des dialkylsulfoxydes, par exemple le diméthylsulfoxyde; des hydrocarbures aliphatiques chlorés, par exemple le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le dichlorure de méthylène; des hydrocarbures aromatiques, par
10 exemple le benzène, le toluène, le xylène; des éthers aliphatiques ou alicycliques, par exemple l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le dioxane; des cétones aliphatiques, par exemple l'acétone ou la méthyl éthyl cétone, ou leurs mélanges. La réaction peut très
15 avantageusement être conduite dans du diméthylformamide ou dans un mélange de diméthylformamide et de méthyl éthyl cétone ou de diméthylformamide et d'acétone.

La réaction peut être conduite en présence d'un agent fixant l'acide. A ce propos, on peut utiliser par exemple des carbonates de métal alcalin, par exemple le carbonate de sodium ou
20 de potassium, des carbonates acides de métal alcalin, par exemple le carbonate acide de sodium ou de potassium, des hydroxydes de métal alcalin, par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium, des hydroxydes de métal alcalino-terreux, par exemple l'hydroxyde
25 de calcium, ou des amines tertiaires, par exemple la pyridine, la triéthylamine ou une autre trialkylamine. Le carbonate de sodium et le carbonate de potassium sont particulièrement utiles en tant
qu'agent fixant l'acide.

Pour accélérer la réaction, on utilise de préférence un catalyseur. Le catalyseur peut être par exemple choisi parmi des halogénures de métal alcalin, par exemple l'iodure de potassium, le
30 fluorure de potassium, le bromure de sodium, et des halogénures de métal alcalino-terreux, par exemple le chlorure de calcium. Il est particulièrement avantageux d'utiliser l'iodure de potassium en tant
que catalyseur.

La température de réaction dépend de la réactivité
35 des matières de départ. On peut généralement travailler à une

température comprise entre la température ambiante et le point d'ébullition du mélange réactionnel, de préférence à une température d'environ 70 à 80°C. La durée de réaction dépend de l'activité des matières de départ mises en oeuvre et cette durée
5 est généralement d'environ 5 à 36 heures.

Les composés de départ de Formules générales II et III peuvent être utilisés en quantités équimolaires, ou bien le dérivé dihalo de Formule générale III est utilisé en un excès ne dépassant pas 0,5 mole. L'agent fixant l'acide peut être appliqué en quantité
10 équimolaire ou en excès de 1 mole. Le catalyseur peut être utilisé en une quantité de 0,1 à 0,2 mole. On emploie de préférence 0,1 mole de catalyseur.

Le mélange réactionnel peut être traité selon des méthodes connues per se. Le produit est de préférence isolé par
15 filtration des sels inorganiques précipités et élimination par distillation du solvant sous vide. Le résidu peut être cristallisé dans l'eau ou un solvant organique. Si cela est nécessaire, le produit ainsi obtenu peut être soumis à une purification supplémentaire, par exemple, à une recristallisation ou une chromatographie.

20 Les composés de Formule générale I peuvent être isolés sous forme de sels d'addition acides acceptables du point de vue pharmaceutique, également, ou bien les bases de Formule générale I peuvent être converties en sels d'addition acides au cours d'une étape de réaction supplémentaire, par réaction de
25 celles-ci avec l'acide inorganique ou organique correspondant dans un solvant inerte. Les bases de Formule générale I peuvent être à nouveau libérées à partir des sels d'addition acides par traitement de ceux-ci avec une base selon une méthode connue en elle-même, et si cela est désiré, elles peuvent être converties en d'autres sels
30 d'addition acides.

Les composés de départ de Formule générale III sont connus et disponibles industriellement.

Les dérivés 4,5,6-trisubstitués de Formule générale II, dans laquelle R⁴ est un groupe phényle éventuellement substitué
35 tel que défini plus haut, sont des composés connus (demande de

brevet japonais publiée No. 59.190.974 ou demande de brevet européen No. 202.654).

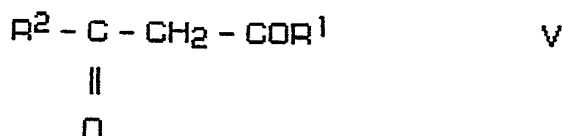
Les dérivés 4,5,6-trisubstitués de 1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione de Formule générale II, dans laquelle
 5 R⁴ est un groupe alkyle en C₁₋₁₁, sont des composés nouveaux.

Selon un autre aspect de la présente invention, on fournit de nouveaux intermédiaires de Formule générale II, dans laquelle R⁴ est un groupe alkyle en C₁₋₁₁ et R₁ et R₂ sont tels que définis plus haut.

10 Selon un autre aspect de la présente invention, on fournit un procédé pour la préparation de composés de Formule générale II, qui comprend la réaction d'un aldéhyde de Formule générale IV,



15 dans laquelle R⁴ est un groupe alkyle en C₁₋₁₁, avec un dérivé d'acide bêta-cétocarboxylique de Formule générale V,



20

dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis plus haut, et avec de la thiourée.

Les matières de départ peuvent être traitées dans un solvant organique inerte ou dans un mélange de ceux-ci. A ce
 25 propos, on peut utiliser des alcools aliphatiques, par exemple l'éthanol ou l'isopropanol; des dialkylamides, par exemple le diméthylformamide; des dialkylsulfoxydes, par exemple le diméthylsulfoxyde; des hydrocarbures aliphatiques chlorés, par exemple le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le dichlorure
 30 de méthylène; des hydrocarbures aromatiques, par exemple le benzène, le toluène, le xylène; des éthers aliphatiques ou alicycliques, par exemple l'éther diéthylique, le tétrahydrofuranne, le dioxane; ou un mélange d'au moins deux des solvants ci-dessus.

Un catalyseur peut être appliqué pour accélérer la
 35 réaction. Du chlorure d'hydrogène gazeux, anhydre ou absorbé

dans un solvant organique, peut servir de catalyseur. Il est préférable d'utiliser du chlorure d'hydrogène absorbé dans de l'iso-propanol en tant que catalyseur.

5 La réaction est réalisée à une température comprise entre 10 et 50°C, de préférence à la température ambiante. La durée de réaction dépend de l'activité des matières de départ mises en oeuvre et varie entre 3 et 35 heures.

10 Les composés de départ de Formules générales IV et V et la thiourée sont de préférence utilisés en quantités équimolaires, ou bien la thiourée est utilisée en un excès de 0,1 à 1 mole.

Le catalyseur peut être utilisé en une quantité de 1 à 7 équivalents molaires pour une mole du composé de Formule générale IV.

15 Le mélange réactionnel peut être traité selon des méthodes connues per se. Le produit ainsi obtenu peut être isolé par filtration ou bien le solvant est évaporé et le résidu est cristallisé dans l'eau ou un solvant organique, la suspension résultant étant alors filtrée.

20 Les matières de départ sont des composés connus et disponibles facilement dans le commerce.

25 Les composés de Formule générale I possèdent d'intéressantes propriétés anti-angineuses et anti-inflammatoires complétées par un effet diurétique. De plus, ils agissent sur le système nerveux central. Compte tenu du fait qu'en cas de maladies angineuses, les facteurs inducteurs sont souvent d'origine névrotique ou apparaissent chez des malades souffrant d'ischurie, un effet sédatif ou vivifiant accompagné de propriétés diurétiques représente un traitement plus complexe.

30 Les composés de Formule générale II présentent aussi des propriétés anti-angineuses qui sont complétées par un effet analgésique.

L'activité des composés de l'invention est étudiée dans les tests suivants.

1. Toxicité aiguë chez les souris

On utilise des souris blanches appartenant à la souche CFLP, pesant 18 à 22 g, comprenant des mâles et femelles, à raison de 10 animaux par dose. Le composé d'essai est administré par voie orale en un volume de 20 ml/kg. Après traitement, les souris sont observées pendant une période de 14 jours. Les souris sont maintenues dans une cage plastique à température ambiante. Les animaux reçoivent de l'eau du robinet et une nourriture standard pour souris ad libitum. Les données de toxicité sont déterminées selon la méthode de Litchfield and Wilcoxon, [J.T. Litchfield, F.W. Wilcoxon: J. Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99 (1949)]. Les résultats sont fournis dans le Tableau 1.

Tableau 1

Toxicité aiguë chez les souris

Exemple No.	DL50, mg/kg p.o.
1	580
2	170
3	1000
4	370
5	700
6	> 1000
7	600
8	700
9	> 1000
10	> 1000
11	> 1000
12	> 1000
13	1000

2. Effet anti-angineux

Méthode

Le test a été réalisé sur des rats selon la méthode de E. Nieschulz, K. Pependiker et I. Hoffmann [Arzneimittel Forschung, 5, 680 (1955)].

Des rats mâles pesant 180 à 220 g ont été narcotisés avec du chloralose-uréthane (70/700 mg/kg, i.p.). L'ECG a été enregistré avec des électrodes aciculaires en mode standard II. Une insuffisance coronariennes expérimentale a été induite avec de la vasopressine (4 NE/kg i.v.). La hauteur de l'onde en T dans l'ECG a été mesurée avant et après administration de la vasopressine chez les groupes traités et le groupe témoin. Les composés d'essai ont été administrés par voie intraveineuse 2 minutes avant le traitement avec la vasopressine. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 2.

Tableau 2
Effet anti-angineux

	Composé d'essai (Ex. No.)	Activité 2 mg/kg, i.v.	DE ₅₀ mg/kg i.v.
15	8	-71	1,21
	7	-51	1,87
	19	-51	1,45
20	6	-48	
	12	-40	
	2	-30	
	15	-40	
	16	-57	env. 0,81
25	30	-43	
	31	-30	
	36	-32	
	Prenylamine	-32	6,5

Les données ci-dessus montrent que les composés les plus efficaces de la présente invention manifestent un effet anti-angineux 3 à 8 fois supérieur à celui de la Prenylamine.

3. Effet anti-inflammatoire

Méthode

L'effet anti-inflammatoire des nouveaux composés de l'invention a été étudié sur des rats pesant 150 à 180 g. On a injecté 0,1 ml d'une suspension de carragheen à 1% par voie sous-cutanée dans la région plantaire de l'une des pattes arrières. On a fait jeûner les rats pendant 12 heures et on leur donné de l'eau ad libitum. Une heure avant le traitement avec le composé d'essai, les animaux ont été hydratés par voie orale avec 30 ml/kg d'eau du robinet. Les composés d'essai ou le véhicule ont été administrés par voie orale dans un volume de 10 ml/kg, puis le carragheen a été appliqué deux heures plus tard. Le volume de la patte traitée a été mesuré par un pléthysmomètre à mercure avant et trois heures après l'injection de telle façon qu'un déplacement du liquide résultant du changement de volume était indiqué par une échelle en millimètres. Les volumes des pattes traitées ont été comparés à ceux du groupe témoin. La dose fournissant une inhibition de 30% (DI30) a été déterminée à l'aide d'une ligne de régression. Les résultats sont donnés dans le Tableau 3.

Tableau 3

20 Inhibition de l'oedème induit par le carragheen chez les rats

Composé d'essai Ex. No.	DL50 mg/kg	DI30 mg/kg	Indice thérapeutique
25	100-500	10	10-50
25	14	400	10
	15	> 1000	70
	16	1000	120
	18	> 1000	110
	22	700	10
30	Indométhacine	22,5	3
	Phénylbutazone	1000	40
	Acide acétyl- salicylique	1350	200
	Paracétamol	1180	200

Les composés de Formule générale I sont supérieurs aux composés de référence à la fois en ce qui concerne la dose absolue et l'indice thérapeutique.

5 4. Narcose induite par l'hexobarbital chez les souris

Méthode

On a utilisé des groupes de 6 souris par dose. Les animaux ont été traités par voie orale avec le composé d'essai, puis le sommeil a été induit une heure plus tard par administration d'une dose de 40 mg/kg d'hexobarbital aux groupes d'essai et témoin.

Evaluation

On considère que les animaux dont la durée du sommeil dépasse 2,5 fois celle du groupe témoin, présentent une réaction positive. Les valeurs de DE₅₀ sont calculées à partir des données ainsi transformées [C. Kaergaard Nielson et coll., Arch. Int. Pharmacodyn. 2, 170 (1967)]. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 4.

20

Tableau 4

Narcose induite par l'hexobarbital chez les souris

Composé d'essai Ex. No.	DE ₅₀ mg/kg, p.o.	Indice thérapeutique
13	≠ 200	5,0
10	39	25,6
6	25	40,0
11	≠ 200	5,0
Méprobamate	260	4,2

30

Les composés de Formule générale I sont supérieurs à la substance de référence, le Méprobamate, en ce qui concerne à la fois la dose absolue et l'indice thérapeutique. L'effet de potentialisation de la narcose est accompagné d'un faible effet inhibiteur de la mobilité.

35

Selon un autre aspect de la présente invention, on fournit des compositions pharmaceutiques comprenant en tant que composant actif au moins un composé de Formule générale I ou un sel d'addition acide de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique en mélange avec des supports pharmaceutiques solides ou liquides, inertes convenables.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent être préparées par des méthodes connues en elles-mêmes par mélange du composant actif avec des supports inertes, solides ou liquides et mise du mélange sous forme galénique.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent convenir pour une administration orale (par exemple, comprimé, pilule, dragée enrobée, dragée, gélule de gélatine dure ou tendre, solution, émulsion ou suspension), parentérale (par exemple, solution injectable) ou rectale (par exemple suppositoire).

On peut utiliser par exemple du lactose, de l'amidon de maïs, de l'amidon de pomme de terre, du talc, du carbonate de magnésium, du stéarate de magnésium, du carbonate de calcium, de l'acide stéarique ou ses sels, etc, en tant que support pour la préparation de comprimés, dragées enrobées et gélules de gélatine dure. On peut utiliser par exemple, des huiles végétales, des graisses, des cires ou des polyols de consistance adéquate, en tant que support pour des gélules de gélatine tendre. On peut utiliser par exemple de l'eau, des polyols (polyéthylène glycol), du saccharose ou du glucose en tant que supports pour les solutions et les sirops. Les solutions injectables peuvent comprendre par exemple de l'eau, des alcools, des polyols, du glycérol ou des huiles végétales comme support. Les suppositoires peuvent être préparés à l'aide par exemple, d'huiles, de cires, de graisses ou de polyols de consistance appropriée.

De plus, les formulations pharmaceutiques peuvent comprendre des adjuvants appliqués habituellement dans l'industrie pharmaceutique, par exemple des agents mouillants, édulcorants,

des substances aromatiques, des sels provoquant un changement de pression osmotique, des tampons, etc. Les formulations pharmaceutiques peuvent de plus comprendre d'autres composants pharmaceutiques qui ne manifestent pas d'effet synergique avec les composés de Formule générale I.

Les composés de Formule générale I peuvent de préférence être utilisés dans un traitement par voie orale, sous forme de comprimés ou de gélules. On préfère en particulier des gélules ou des comprimés comprenant de 0,5 à 100 mg de composant actif.

La dose quotidienne des composés de Formule générale I peut varier entre de larges limites en fonction de plusieurs facteurs, par exemple de l'activité du composant actif, de l'état et de l'âge du patient, de la gravité de la maladie, etc. La dose orale préférée est généralement de 2 à 500 mg/jour. Il faut noter que la dose donnée ci-dessus n'a qu'un caractère indicatif et que la dose administrée doit toujours être déterminée par un médecin.

Un autre aspect de la présente invention concerne l'utilisation des composés de Formule générale I ou de leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique, pour la préparation de compositions pharmaceutiques ayant des effets anti-angineux et anti-inflammatoires en particulier.

Selon encore un autre aspect de la présente invention, on fournit une méthode de traitement anti-angineux ou anti-inflammatoire, qui comprend l'administration au patient, d'une quantité efficace d'un composé de Formule générale I ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

La présente invention est davantage illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

Exemple 1

6-phényl-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3] thiazine-7-carboxylate d'éthyle et ses bromhydrate et chlorhydrate

27,6 g (0,1 mole de 4-phényl-6-méthyl-1,2,3,4-

tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont chauffés à reflux dans un mélange de 500 ml de méthyléthyl cétone et de 50 ml de diméthylformamide, en présence de 27,6 g (0,2
5 mole) de carbonate de potassium et de 2,0 g (0,012 mole) d'iodure de potassium pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est laissé refroidir à la température ambiante, filtré et le filtrat est évaporé. Le résidu est cristallisé dans l'acétate d'éthyle, filtré et séché.

10 On obtient ainsi 25,8 g (65 %) du bromhydrate du composé désiré. P.f. : 192 à 194°C.

Le bromhydrate ainsi obtenu est dissous dans 530 ml d'eau et la solution est ajustée à pH 7 avec une solution de carbonate acide de sodium. Les cristaux précipités sont
15 séparés par filtration, lavés à l'eau et séchés.

On obtient ainsi 19,5 g (95 %) du composé désiré sous forme de base libre. P.f. : 110 à 112°C.

La base ainsi obtenue est dissoute dans 225 ml d'acétate d'éthyle et une solution éthanolique contenant
20 une quantité équimolaire de chlorure d'hydrogène est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure, la suspension est refroidie, filtrée, lavée avec de l'acétate d'éthyle et séchée.

On obtient ainsi 21,3 g du chlorhydrate du composé
25 désiré.

Analyse pour la formule $C_{17}H_{20}N_2O_2S$, HCl (352,879)

Val. calc. : C%=57,68 H%=6,0 N%=7,94 S%=9,08 Cl⁻=10,05

V. trouv. : C%=58,87 H%=6,17 N%=7,87 S%=9,18 Cl⁻=10,25

Exemple 2

30 6-(2-fluoro-6-chlorophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3] thiazine-7-carboxylate d'éthyle

32,9 g (0,1 mole) de 4-(2-fluoro-6-chlorophényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate
35 d'éthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 1 pendant 20 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

15

On obtient ainsi 35 g (94,9%) du composé désiré.

P.f. : 129 à 131°C.

Analyse pour la Formule $C_{17}H_{18}ClFN_2O_2S$ (368,855)

Val. calc.: C% = 55,36 H% = 4,92 N% = 7,59 S% = 8,69 Cl⁻ = 9,61

5 V. trouv.: C% = 55,82 H% = 5,00 N% = 7,57 S% = 8,76 Cl⁻ = 9,57

Exemple 3

6-(3,4-dichlorophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3] thiazine-7-carboxylate d'éthyle

10 34,5 g (0,1 mole) de 4-(3,4-dichlorophényl-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 1 pendant 26 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

15 On obtient ainsi 37 g (97,0%) du composé désiré.

P.f. : 116 à 118°C.

Analyse pour la Formule $C_{17}H_{18}N_2Cl_2O_2S$ (385,315)

Val. calc.: C% = 52,99 H% = 4,71 N% = 7,27 S% = 8,32 Cl⁻ = 18,40

V. trouv.: C% = 52,71 H% = 4,71 N% = 7,27 S% = 8,32 Cl⁻ = 18,40

20

Exemple 4

6-(3-nitrophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate de méthyle

25 30,7 g (0,1 mole) de 4-(3-nitrophényl-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate de méthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 1 pendant 13 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

On obtient ainsi 29,2 g (84%) du composé désiré.

30 P.f. : 178 à 180°C.

Analyse pour la Formule $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ (347,391)

Val. calc.: C% = 55,32 H% = 4,93 N% = 12,09 S% = 9,23

V. trouv.: C% = 55,27 H% = 4,86 N% = 12,03 S% = 9,11

Exemple 5

Anilide d'acide 6-phényl-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3] thiazine-7-carboxylique et son chlorhydrate

5 32,3 g (0,1 mole) d'anilide d'acide 4-phényl-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylique et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 1 pendant 6 heures. Le résidu est cristallisé dans l'éthanol, filtré et séché.

10 On obtient ainsi 21,8 g (60%) du composé désiré.

P.f. : 222 à 224°C.

On met en suspension 18,2 g de la base ainsi obtenue dans de l'acétate d'éthyle et y ajoute une solution éthanolique contenant une quantité équimolaire de chlorure d'hydrogène. La suspension est agitée pendant une heure, puis refroidie à 5°C, filtrée, lavée à l'acétate d'éthyle et séchée.

15

On obtient ainsi 17,6 g (88%) du chlorhydrate du composé désiré.

P.f. : 206 à 209°C.

20 Analyse pour la Formule $C_{21}H_{21}N_3O_6S, HCl$ (399,938)

Val. calc.: C% = 63,07 H% = 5,54 N% = 10,51 S% = 8,02 Cl⁻ = 8,86

V. trouv.: C% = 62,59 H% = 5,69 N% = 10,20 S% = 7,84 Cl⁻ = 8,75

Exemple 6

25 Anilide d'acide 6-(2-fluoro-6-chlorophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3] thiazine-7-carboxylique

37,6 g (0,1 mole) d'anilide d'acide 4-(2-fluoro-6-chlorophényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylique et 23,2 g (0,115 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités dans 200 ml de diméthylformamide, en présence de 13,8 g (0,1 mole) de carbonate de potassium à 70°C pendant 7 heures. Le mélange est laissé refroidir à la température ambiante, filtré et le filtrat est évaporé sous vide. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché. On obtient ainsi 40,3 g (97%) du composé désiré.

30

35

P.f. : 210 à 215°C.

Analyse pour la Formule $C_{21}H_{19}ClFN_3OS$ (415,914)

Val. calc.: C% = 60,65 H% = 4,60 N% = 10,10 S% = 7,71 Cl⁻ = 8,52

V. trouv.: C% = 59,68 H% = 4,59 N% = 9,94 S% = 7,71 Cl⁻ = 8,49

5

Exemple 7

6-(4-méthoxyphényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate d'éthyle

- 30,6 g (0,1 mole) de 4-(4-méthoxyphényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 1 pendant 13 heures. Le résidu est cristallisé dans l'i-isopropanol, filtré et séché.

On obtient ainsi 18 g (52%) du composé désiré.

- 15 P.f. : 148 à 150°C.

Analyse pour la Formule $C_{18}H_{22}N_2O_3S$ (346,447)

Val. calc.: C% = 62,40 H% = 6,40 N% = 8,09 S% = 9,25

V. trouv.: C% = 62,33 H% = 6,33 N% = 8,13 S% = 9,10

20

Exemple 8

6-(4-chloro-3-nitrophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate de méthyle

- 34,2 g (0,1 mole) de 4-(4-chloro-3-nitrophényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate de méthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 1 pendant 13 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

On obtient ainsi 37,4 g (98%) du composé désiré.

- 30 P.f. : 146 à 148°C.

Analyse pour la Formule $C_{16}H_{16}ClN_3O_4S$ (381,834)

Val. calc.: C% = 50,33 H% = 4,22 N% = 11,0 S% = 8,40 Cl⁻ = 9,28

V. trouv.: C% = 49,00 H% = 4,33 N% = 10,78 S% = 8,07 Cl⁻ = 9,32

Exemple 9

6-(4-chloro-3-nitrophényl)-3,8-diméthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate de méthyle

5 34,2 g (0,1 mole) de 4-(4-chloro-3-nitrophényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate de méthyle et 19,7 g (0,115 mole) de 2-méthyl-1,3-chlorobromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 1 pendant 16 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

10 On obtient ainsi 29,7 g (75%) du composé désiré.

P.f. : 139 à 142°C.

Analyse pour la Formule $C_{17}H_{18}ClN_3O_4S$ (395,861)

Val. calc.: C% = 51,58 H% = 4,58 N% = 10,61 S% = 8,10 Cl⁻ = 8,96

V. trouv.: C% = 51,12 H% = 4,46 N% = 10,61 S% = 8,06 Cl⁻ = 8,97

15

Exemple 10

6-(3-nitrophényl)-3,8-diméthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate de méthyle

20 30,7 g (0,1 mole) de 4-(3-nitrophényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate de méthyle et 19,7 g (0,115 mole) de 2-méthyl-1,3-chlorobromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 6 pendant 24 heures à 100°C. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

On obtient ainsi 31,4 g (87,1%) du composé désiré.

25 P.f. : 145 à 150°C.

Analyse pour la Formule $C_{17}H_{19}N_3O_4S$ (360,411)

Val. calc.: C% = 56,65 H% = 5,03 N% = 11,66 S% = 8,89

V. trouv.: C% = 56,78 H% = 5,34 N% = 11,54 S% = 9,06

30

Exemple 11

6-(4-bromophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate d'éthyle

35 35,5 g (0,1 mole) de 4-(4-bromophényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la

procédure de l'exemple 1 pendant 13 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

On obtient ainsi 28,2 g (71,3%) du composé désiré.

P.f. : 150 à 153°C.

5 Analyse pour la Formule $C_{17}H_{19}BrN_2O_2S$ (395,393)

Val. calc.: C% = 51,65 H% = 4,84 N% = 7,09 S% = 8,11 Br⁻ = 20,21

V. trouv.: C% = 52,00 H% = 4,93 N% = 7,42 S% = 7,94 Br⁻ = 20,06

Exemple 12

10

6-(2-fluoro-6-chlorophényl)-8-phényl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate d'éthyle

39,1 g (0,1 mole) de 4-(2-fluoro-6-chloro-phényl)-6-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle et 23,2 g (0,115 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 6 pendant 5 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

15

On obtient ainsi 39,6 g (92%) du composé désiré.

P.f. : 168 à 170°C.

20 Analyse pour la Formule $C_{22}H_{20}ClFN_2O_2S$ (430,926)

Val. calc.: C% = 61,32 H% = 4,68 N% = 6,50 S% = 7,44 Cl⁻ = 8,23

V. trouv.: C% = 60,40 H% = 4,64 N% = 6,49 S% = 7,44 Cl⁻ = 8,12

Exemple 13

25

6-(4-nitrophényl)-8-phényl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate d'éthyle

38,3 g (0,1 mole) de 4-(4-nitrophényl)-6-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 1 pendant 6 heures. Le résidu est cristallisé dans l'éthanol, filtré et séché.

30

On obtient ainsi 19,1 g (45%) du composé désiré.

P.f. : 190 à 192°C.

Analyse pour la Formule $C_{22}H_{21}N_3O_4S$ (423,49)

Val. calc.: C% = 62,40 H% = 5,0 N% = 9,92 S% = 7,54

V. trouv.: C% = 62,77 H% = 5,06 N% = 9,73 S% = 7,47

5

Exemple 14

6,8-diméthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b]

[1,3]thiazine-7-carboxylate de méthyle

20,0 g (0,1 mole) de 4,6-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-
2-pyrimidinethione-5-carboxylate de méthyle et 30,3 g (0,15 mole)
10 de 1,3-dibromopropane sont traités dans un mélange de 500 ml
d'acétone et de 50 ml de diméthylformamide, en présence de 27,6 g
(0,2 mole) de carbonate de potassium et de 2,0 g (0,012 mole)
d'iodure de potassium pendant 32 heures au point d'ébullition du
mélange réactionnel, puis laissés refroidir à température ambiante.

15 Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

On obtient ainsi 19,2 g (80%) du composé désiré.

P.f. : 92 à 94°C.

Analyse pour la Formule $C_{11}H_{16}N_2O_2S$ (240,323)

Val. calc.: C% = 54,98 H% = 6,71 N% = 11,66 S% = 13,34

20 V. trouv.: C% = 55,37 H% = 6,78 N% = 11,35 S% = 13,22

Exemple 15

6-(4-méthoxyphényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-
pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate de méthyle

25 29,2 g (0,1 mole) de 4-(4-méthoxyphényl)-6-méthyl-
1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate de méthyle
et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la
procédure de l'exemple 14 pendant 36 heures. Le résidu est
cristallisé dans l'isopropanol, filtré et séché.

30 On obtient ainsi 27,9 g (83,9%) du composé désiré.

P.f. : 185 à 186°C.

Analyse pour la Formule $C_{17}H_{20}N_2O_2S$ (332,43)

Val. calc.: C% = 61,42 H% = 6,06 N% = 8,43 S% = 9,64

V. trouv.: C% = 61,95 H% = 6,30 N% = 8,40 S% = 9,46

Exemple 16

6-(3,4-dichlorophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate de méthyle

33,1 g (0,1 mole) de 4-(3,4-dichlorophényl)-6-méthyl-

- 5 1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate de méthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 14 pendant 23 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

On obtient ainsi 35,3 g (95%) du composé désiré.

- 10 P.f. : 151 à 152°C.

Analyse pour la Formule $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_2S$ (371,288)

Val. calc.: C% = 51,76 H% = 4,34 N% = 7,54 S% = 8,63 Cl⁻ = 19,10

V. trouv.: C% = 52,02 H% = 4,43 N% = 7,62 S% = 8,71 Cl⁻ = 18,38

- 15

Exemple 17

6-(3-nitrophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate d'éthyle

32,1 g (0,1 mole) de 4-(3-nitrophényl)-6-méthyl-

- 1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle et
20 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 14 pendant 30 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

On obtient ainsi 33,6 g (93%) du composé désiré.

P.f. : 163 à 165°C.

- 25 Analyse pour la Formule $C_{17}H_{19}N_3O_4S$ (361,419)

Val. calc.: C% = 56,49 H% = 5,30 N% = 11,63 S% = 8,67

V. trouv.: C% = 56,89 H% = 5,05 N% = 11,48 S% = 8,76

Exemple 18

6-(3,4,5-triméthoxyphényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate de méthyle

35,2 g (0,1 mole) de 4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate de

- 35 méthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités

selon la procédure de l'exemple 14 pendant 32 heures. Le résidu est cristallisé dans l'isopropanol, filtré et séché.

On obtient ainsi 19,6 g (50%) du composé désiré.

P.f. : 137 à 138°C.

5 Analyse pour la Formule $C_{19}H_{24}N_2O_5S$ (392,473)

Val. calc.: C% = 58,15 H% = 6,16 N% = 7,14 S% = 8,17

V. trouv.: C% = 57,28 H% = 5,96 N% = 7,02 S% = 8,01

Exemple 19

10 6-(4-méthoxyphényl)-8-phényl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate d'éthyle

36,8 g (0,1 mole) de 4-(4-méthoxyphényl)-6-phényl-

1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la

15 procédure de l'exemple 1 pendant 9 heures. Les cristaux précipités sont séparés par filtration, lavés dans l'isopropanol et séchés.

On obtient ainsi 32,7 g (80%) du composé désiré.

P.f. : 180 à 182°C.

Analyse pour la Formule $C_{23}H_{24}N_2O_3S$ (408,518)

20 Val. calc.: C% = 67,62 H% = 5,92 N% = 6,86 S% = 7,85

V. trouv.: C% = 67,33 H% = 5,90 N% = 6,93 S% = 7,69

Exemple 20

25 6-(4-méthylphényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate de méthyle

27,6 g (0,1 mole) de 4-(4-méthylphényl)-6-méthyl-

1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate de méthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la

30 procédure de l'exemple 14 pendant 25 heures. Le résidu est lavé à l'acétone, filtré et séché.

On obtient ainsi 24,7 g (78%) du composé désiré.

P.f. : 184 à 186°C.

Analyse pour la Formule $C_{17}H_{20}N_2O_2S$ (316,404)

Val. calc.: C% = 64,53 H% = 6,37 N% = 8,85 S% = 10,13

35 V. trouv.: C% = 64,67 H% = 6,46 N% = 8,89 S% = 10,11

Exemple 21

6-(3,4,5-triméthoxyphényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate d'éthyle

5 36,6 g (0,1 mole) de 4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 14 pendant 28 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

10 On obtient ainsi 34 g (83,6%) du composé désiré.

P.f. : 104 à 105°C.

Analyse pour la Formule C₂₀H₂₆N₂O₅S (404,480)

Val. calc.: C% = 59,09 H% = 6,45 N% = 6,89 S% = 7,88

V. trouv.: C% = 58,94 H% = 6,50 N% = 6,82 S% = 7,76

15

Exemple 22

6-(4-diméthylaminophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate d'éthyle

20 31,9 g (0,1 mole) de 4-(4-diméthylaminophényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 14 pendant 30 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

25 On obtient ainsi 31,3 g (87,1%) du composé désiré.

P.f. : 128 à 130°C.

Analyse pour la Formule C₁₉H₂₄N₂O₅S (392,473)

Val. calc.: C% = 63,48 H% = 7,01 N% = 11,69 S% = 8,92

V. trouv.: C% = 63,91 H% = 6,97 N% = 11,69 S% = 8,80

30

Exemple 23

6-éthyl-8-phényl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate d'éthyle

35 29 g (0,1 mole) de 4-éthyl-6-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle et 30,3 g

(0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 14 pendant 28 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

On obtient ainsi 27 g (81,7%) du composé désiré.

5 P.f. : 74 à 76°C.

Analyse pour la Formule $C_{18}H_{22}N_2O_2S$ (330,448)

Val. calc.: C% = 65,43 H% = 6,71 N% = 8,48 S% = 9,70

V. trouv.: C% = 64,11 H% = 6,61 N% = 8,33 S% = 9,41

10

Exemple 24

6-phényl-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b][1,3]thiazine-7-carboxylate de méthyle

26,2 g (0,1 mole) de 4-phényl-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate de méthyle et 30,3 g

15 (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 14 pendant 17 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

On obtient ainsi 19 g (62,8%) du composé désiré.

P.f. : 194 à 196°C.

20 Analyse pour la Formule $C_{16}H_{18}N_2O_2S$ (302,393)

Val. calc.: C% = 63,55 H% = 6,00 N% = 9,26 S% = 10,60

V. trouv.: C% = 62,98 H% = 5,91 N% = 9,02 S% = 10,25

Exemple 25

25 6-(2-méthoxyphényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b][1,3]thiazine-7-carboxylate de méthyle

29 g (0,1 mole) de 4-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate de méthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la

30 procédure de l'exemple 1 pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est évaporé, les cristaux précipités sont filtrés, lavés à l'éther et séchés.

On obtient ainsi 20,9 g (60,9%) du composé désiré.

P.f. : 133 à 135°C.

35 Analyse pour la Formule $C_{17}H_{20}N_2O_3S$ (332,42)

Val. calc.: C% = 61,42 H% = 6,06 N% = 8,43 S% = 9,64
 V. trouv.: C% = 62,12 H% = 6,20 N% = 8,34 S% = 9,48

Exemple 26

5

6-(3-nitrophényl)-3,8-diméthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate d'éthyle

32,1 g (0,1 mole) de 4-(3-nitrophényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle et 19,7 g (0,115 mole) de 2-méthyl-1,3-chlorobromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 6 pendant 15 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

On obtient ainsi 19,5 g (51,9%) du composé désiré.

P.f. : 124 à 126°C.

Analyse pour la Formule $C_{18}H_{21}N_3O_4S$ (330,446)

15 Val. calc.: C% = 57,58 H% = 5,64 N% = 11,19 S% = 8,54
 V. trouv.: C% = 56,48 H% = 5,73 N% = 11,18 S% = 8,73

Exemple 27

20

6-[4-diméthylaminophényl]-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate de méthyle

30,5 g (0,1 mole) de 4-[4-diméthylaminophényl]-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate de méthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 14 pendant 32 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

On obtient ainsi 26,6 g (77%) du composé désiré.

P.f. : 128 à 130°C.

Analyse pour la Formule $C_{18}H_{23}N_3O_2S$ (345,463)

30 Val. calc.: C% = 62,58 H% = 6,71 N% = 12,16 S% = 9,28
 V. trouv.: C% = 62,50 H% = 6,76 N% = 12,11 S% = 9,14

Exemple 28

6-(4-chloro-3-nitrophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate d'éthyle

5 35,6 g (0,1 mole) de 4-(4-chloro-3-nitrophényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 14 pendant 13 heures. Le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

10 On obtient ainsi 36,4 g (92%) du composé désiré.

P.f. : 126 à 128°C.

Analyse pour la Formule C₁₇H₁₈ClN₃O₄S (395,861)

Val. calc.: C% = 51,58 H% = 4,58 N% = 10,61 S% = 8,10 Cl-% = 8,96

V. trouv.: C% = 51,08 H% = 4,65 N% = 10,32 S% = 8,00 Cl-% = 8,95

15

Exemple 29

6-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3]thiazine-7-carboxylate de méthyle

20 30,8 g (0,1 mole) de 4-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate de méthyle et 30,3 g (0,15 mole) de 1,3-dibromopropane sont traités selon la procédure de l'exemple 14 pendant 30 heures. Le mélange réactionnel est refroidi, les cristaux précipités sont filtrés, lavés à
25 l'eau et séchés.

On obtient ainsi 21,9 g (65,1%) du composé désiré.

P.f. : 275 à 277°C.

Analyse pour la Formule C₁₆H₂₀N₂O₄S (336,408)

Val. calc.: C% = 57,13 H% = 5,99 N% = 8,33 S% = 9,53

30 V. trouv.: C% = 56,98 H% = 6,05 N% = 8,28 S% = 9,45

Exemple 304,6-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate de méthyle

13,2 g (0,3 mole) d'acétaldéhyde, 22,8 g (0,3 mole) de thiourée et 34,8 g (0,3 mole) d'acétoacétate de méthyle sont traités dans 100 ml d'une solution isopropanolique contenant 15% de chlorure d'hydrogène pendant 12 heures à température ambiante. La suspension est ensuite refroidie, filtrée et le filtrat est lavé avec de l'isopropanol et séché.

On obtient ainsi 30 g (50%) du composé désiré.

P.f. : 203 à 206°C.

Analyse pour la Formule $C_8H_{12}N_2O_2S$ (200,257)

Val. calc.: C% = 47,98 H% = 6,04 N% = 13,99 S% = 16,0

V. trouv.: C% = 48,05 H% = 5,98 N% = 13,87 S% = 15,59

Exemple 314-éthyl-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate de méthyle

17,4 g (0,3 mole) de propionaldéhyde, 22,8 g (0,3 mole) de thiourée et 34,8 g (0,3 mole) d'acétoacétate de méthyle sont traités selon la procédure de l'exemple 30 pendant 35 heures. Le mélange réactionnel est refroidi, filtré et le filtrat est lavé et séché.

On obtient ainsi 12,8 g (20%) du composé désiré.

P.f. : 180 à 182°C.

Analyse pour la Formule $C_9H_{14}N_2O_2S$ (214,284)

Val. calc.: C% = 50,45 H% = 6,58 N% = 13,07 S% = 14,96

V. trouv.: C% = 50,52 H% = 6,81 N% = 12,85 S% = 14,95

Exemple 324,6-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle

13,2 g (0,3 mole) d'acétaldéhyde, 22,8 g (0,3 mole) de thiourée et 39 g (0,3 mole) d'acétoacétate d'éthyle sont traités selon la procédure de l'exemple 30 pendant 35 heures. Le mélange

réactionnel est ensuite refroidi, filtré, le filtrat est lavé et séché.

On obtient ainsi 12,8 g (20%) du composé désiré.

P.f. : 180 à 182°C.

Analyse pour la Formule $C_9H_{14}N_2O_2S$ (214,284)

5	Val. calc.:	C% = 50,45	H% = 6,54	N% = 13,07	S% = 14,96
	V. trouv.:	C% = 50,52	H% = 6,81	N% = 12,85	S% = 14,95

Exemple 33

10 4,6-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle

13,2 g (0,3 mole) d'acétaldéhyde, 22,8 g (0,3 mole) de thiourée et 39 g (0,3 mole) d'acétoacétate d'éthyle sont traités selon la procédure de l'exemple 30 pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est refroidi, filtré et le filtrat est lavé et séché.

15 On obtient ainsi 30 g (46,7%) du composé désiré.

P.f. : 198 à 200°C.

Analyse pour la Formule $C_9H_{14}N_2O_2S$ (214,284)

15	Val. calc.:	C% = 50,45	H% = 6,54	N% = 13,07	S% = 14,96
	V. trouv.:	C% = 50,45	H% = 6,58	N% = 13,10	S% = 14,80

20

Exemple 34

25 4-éthyl-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle

17,4 g (0,3 mole) de propionaldéhyde, 22,8 g (0,3 mole) de thiourée et 39 g (0,3 mole) d'acétoacétate d'éthyle sont traités dans 400 ml d'une solution isopropanolique contenant 15% de chlorure d'hydrogène pendant 35 heures. Le mélange réactionnel est ensuite évaporé sous vide, le résidu est cristallisé dans l'eau, filtré et séché.

30 On obtient ainsi 20,5 g (30%) du composé désiré.

P.f. : 143 à 145°C.

Analyse pour la Formule $C_{10}H_{16}N_2O_2S$ (228,312)

30	Val. calc.:	C% = 52,9	H% = 7,07	N% = 12,50	S% = 14,37
	V. trouv.:	C% = 52,61	H% = 7,07	N% = 12,27	S% = 14,04

Exemple 354-méthyl-6-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle

13,2 g (0,3 mole) d'acétaldéhyde, 22,8 g (0,3 mole) de thiourée et 57,7 g (0,3 mole) de benzoylacétate d'éthyle sont traités selon la procédure de l'exemple 30 pendant 30 heures. Le mélange réactionnel est refroidi, filtré et le filtrat est lavé et séché.

On obtient ainsi 31,5 g (38%) du composé désiré.

10 P.f. : 220 à 235°C.

Analyse pour la Formule $C_{14}H_{16}N_2O_2S$ (276,356)

Val. calc.: C% = 60,85 H% = 5,83 N% = 10,14 S% = 11,60

V. trouv.: C% = 60,47 H% = 5,76 N% = 10,11 S% = 11,72

15

Exemple 364-éthyl-6-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylate d'éthyle

17,4 g (0,3 mole) de propionaldéhyde, 22,8 g (0,3 mole) de thiourée et 57,7 g (0,3 mole) de benzoylacétate d'éthyle sont traités selon la procédure de l'exemple 30 pendant 30 heures. Le mélange réactionnel est refroidi, filtré et le filtrat est lavé et séché.

On obtient ainsi 30,5 g (35%) du composé désiré.

P.f. : 219 à 221°C.

25 Analyse pour la Formule $C_{15}H_{18}N_2O_2S$ (290,382)

Val. calc.: C% = 62,05 H% = 6,25 N% = 9,65 S% = 11,04

V. trouv.: C% = 62,20 H% = 6,31 N% = 9,74 S% = 11,10

Exemple 37

30 Anilide d'acide 4-undécyl-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-pyrimidinethione-5-carboxylique

55,3 g (0,3 mole) d'aldéhyde laurique, 22,8 g (0,3 mole) de thiourée et 53,2 g (0,3 mole) d'anilide d'acide acétoacétique sont traités selon la procédure de l'exemple 30 pendant 30 heures. Le mélange réactionnel est refroidi, filtré et le filtrat est lavé et

35

09000710

30

séché.

On obtient ainsi 29 g (24,1%) du composé désiré.

P.f. : 158 à 160°C.

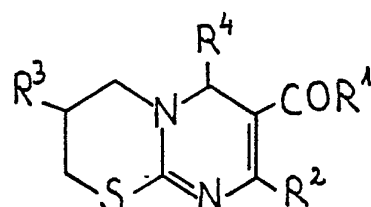
Analyse pour la Formule $C_{23}H_{35}N_3OS$ (401,614)

5 Val. calc.: C% = 68,79 H% = 8,78 N% = 10,46 S% = 7,98
V. trouv.: C% = 67,46 H% = 8,94 N% = 10,12 S% = 7,82

REVENĀICATIONS

1. Dérivés de dihydropyrimidothiazine, caractérisés par la Formule générale I,

5



10

dans laquelle:

R¹ représente un groupe alcoxy en C₁₋₆, amino ou phénylamino,

R² représente un groupe alkyle en C₁₋₆ ou phényle,

R³ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₆, et

15 R⁴ représente un groupe alkyle en C₁₋₁₁ ou phényle portant éventuellement un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe nitro, amino, di-(alkyle en C₁₋₆)-amino, alkyle en C₁₋₆, alcoxy en C₁₋₆ et hydroxy,

20 et leurs sels d'addition acides acceptables du point de vue pharmaceutique.

2. Composés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que R¹ est un groupe méthoxy, éthoxy ou amino, R² est un groupe méthyle ou phényle, R³ est un atome d'hydrogène et R⁴ représente un groupe méthyle ou phényle, ce dernier portant un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les groupes méthoxy, halo ou nitro, et leurs sels d'addition acides acceptables du point de vue pharmaceutique.

3. Composés de Formule générale I suivant la revendication 1, caractérisés en ce qu'il s'agit des composés suivants:

6-(4-diméthylaminophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido [2,1-b] [1,3] thiazine-7-carboxylate d'éthyle;

35 6-(2-méthoxyphényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H, 6H-pyrimido [2,1-b] [1,3] thiazine-7-carboxylate de méthyle;

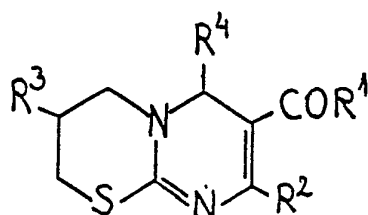
6-(3,4-dichlorophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido
[2,1-b] [1,3] thiazine-7-carboxylate de méthyle;

6-(4-chloro-3-nitrophényl)-8-méthyl-3,4-dihydro-2H,6H-
pyrimido [2,1-b] [1,3] thiazine-7-carboxylate de méthyle;

5 ainsi que de leurs sels d'addition acides acceptables du point de
vue pharmaceutique.

4. Procédé pour la préparation de composés de la
Formule générale I,

10



15 dans laquelle:

R¹ représente un groupe alcoxy en C₁₋₆, amino ou phénylamino,

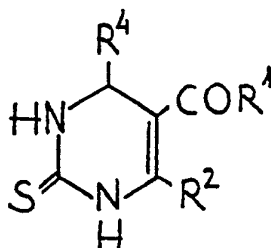
R² représente un groupe alkyle en C₁₋₆ ou phényle,

R³ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₆, et

20 R⁴ représente un groupe alkyle en C₁₋₁₁ ou phényle portant
éventuellement un ou plusieurs substituants identiques ou
différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe nitro,
amino, di-(alkyle en C₁₋₆)-amino, alkyle en C₁₋₆, alcoxy en
C₁₋₆ et hydroxy,

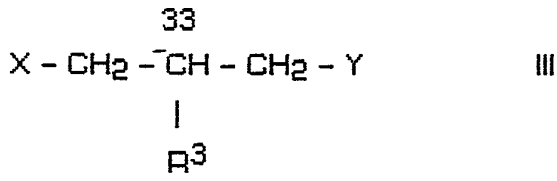
25 caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'une 1,2,3,4-
tétrahydro-2-pyrimidinethione 4,5,6-tri-substituée, représentée
par la Formule II,

30



II

35 dans laquelle R¹, R² et R⁴ sont tels que définis plus haut,
avec un dérivé dihalo de Formule générale III,



- dans laquelle R³ est tel que défini plus haut et
- 5 X et Y représentent un atome d'halogène, et, si cela est désiré, la conversion du composé de Formule générale I ainsi obtenu en un sel d'addition acide de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, ou bien la libération d'une base de Formule générale I à partir d'un sel d'addition acide
 - 10 de celle-ci, ou la conversion d'un sel d'addition acide d'une base de Formule générale I en un autre sel d'addition acide.
 - 5. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'il comprend la réaction des composés de Formules générales II et III en quantité équimolaires.
 - 15 6. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'il comprend l'utilisation du dérivé dihalo de Formule générale III en un excès ne dépassant pas 0,5 mole.
 - 20 7. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisé en ce qu'il comprend la réalisation de la réaction en présence d'un agent fixant l'acide.
 - 25 8. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend l'utilisation d'un carbonate de métal alcalin, d'un carbonate acide de métal alcalin, d'un hydroxyde de métal alcalin, d'un hydroxyde de métal alcalino-terreux ou d'une amine tertiaire en tant qu'agent fixant l'acide.
 - 30 9. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 4 à 8, caractérisé en ce qu'il comprend la réalisation de la réaction dans un solvant inerte, de préférence dans du diméthylformamide ou dans un mélange de diméthylformamide et d'acétone ou de diméthylformamide et de méthyl éthyl cétone.
 - 35 10. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce qu'il comprend l'utilisation d'un dialkylamide, d'un dialkylsulfoxyde, d'un alcool aliphatique, d'une cétone aliphatique, d'un hydrocarbure aliphatique chloré, d'un hydrocarbure aromatique, d'un éther aliphatique ou alicyclique ou d'un mélange de ceux-ci, en tant que

dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis plus haut,
et avec de la thiourée.

16. Procédé suivant la revendication 15, caractérisé
en ce qu'il comprend la réaction des composés de Formules
5 générales IV et V en quantités équimolaires et de la thiourée en une
quantité de 1,0 à 2,0 moles pour une mole des composés de
Formules générale IV et V.

17. Procédé suivant les revendications 15 ou 16,
caractérisé en ce qu'il comprend la réalisation de la réaction dans
10 un solvant organique inerte.

18. Procédé suivant la revendication 17, caractérisé
en ce qu'il comprend l'utilisation d'un alcool aliphatique, d'une cétone
aliphatique, d'un dialkylamide, d'un dialkylsulfoxyde, d'un
hydrocarbure aliphatique chloré, d'un hydrocarbure aromatique,
15 d'un éther aliphatique ou alicyclique ou d'un mélange de ceux-ci en
tant que solvant organique inerte.

19. Procédé suivant l'une quelconque des
revendications 14 à 18, caractérisé en ce qu'il comprend
l'utilisation d'un catalyseur, de préférence du chlorure d'hydrogène
20 gazeux anhydre.

20. Procédé suivant la revendication 19, caractérisé
en qu'il comprend l'utilisation du catalyseur en une quantité de 1 à 7
moles, de préférence de 1,3 à 1,35 mole pour 1 mole du composé de
Formule générale IV.

21. Procédé suivant l'une quelconque des
revendications 14 à 20, caractérisé en ce qu'il comprend la
réalisation de la réaction à une température comprise entre 10 et
50°C et de préférence à la température ambiante.

22. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en
30 ce qu'elles comprennent en tant que composant actif au moins un
composé de Formule générale I ou un sel de celui-ci acceptable du
point de vue pharmaceutique en mélange avec des supports
pharmaceutiques inertes, solides ou liquides convenables.

23. Procédé pour la préparation de compositions
35 pharmaceutiques suivant la revendication 22, caractérisé en ce

qu'il comprend le mélange d'un composé de Formule générale I ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue thérapeutique avec des supports pharmaceutiques inertes, solides ou liquides convenables.

5 24. Utilisation de composés de Formule générale I ou de sels de ceux-ci acceptables du point de vue pharmaceutique pour la préparation de compositions pharmaceutiques ayant en particulier, des effets anti-angineux et/ou anti-inflammatoires.

10 25. Application de dérivés de dihydropyrimidothiazine représentés par la Formule générale I en tant que médicaments.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 9000710
BO 2680

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 21, no. 5, 1984, pages 1307-1312, Heterocorporation, Tampa, FL, US; V.J. RAM et al.: "5-Cyano-6-arylracil and 2-thiouracil derivatives as potential chemotherapeutic agents. IV" * Page 1307, composés 5a-g *	1	C 07 D 239/40 C 07 D 513/04 A 61 K 31/54 // (C 07 D 513/04 C 07 D 279:00 C 07 D 239:00)
A	HETEROCYCLES, vol. 26, no. 5, 1987, pages 1189-1192, Heterocycles, Elsevier, Amsterdam, NL; K.S. ATWAL et al.: "Synthesis of substituted 1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-thioxo-5-pyrimidinecarboxylic acid esters" * Page 1191, tableau 1, composé 5 *	14	
D,A	GB-A-1 275 804 (SEPERIC) * Revendication 1; page 1, colonne de gauche, lignes 9-12 *	1,24	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 D 239/00 C 07 D 513/00 A 61 K 31/00
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		03-09-1991	VOYIAZOGLOU D.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire	 & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 03.82 (P0446)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 9000710
BO 2680

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 26/09/91

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB-A- 1275804	24-05-72	AT-A- 299223	15-05-72
		BE-A- 752863	16-12-70
		CH-A- 527212	31-08-72
		DE-A- 2033145	14-01-71
		FR-A, B 2054608	23-04-71
		LU-A- 61235	10-09-70
		NL-A- 7009682	05-01-71
		OA-A- 3306	15-12-70
		SE-B- 375102	07-04-75
		US-A- 3740394	19-06-73
