



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤ Int. Cl.: C 07 D 487/04  
A 61 K 31/505

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

639 092

⑰ Numéro de la demande: 2183/79

⑳ Date de dépôt: 06.03.1979

⑳ Priorité(s): 09.03.1978 US 884884

㉔ Brevet délivré le: 31.10.1983

④⑤ Fascicule du brevet  
publié le: 31.10.1983

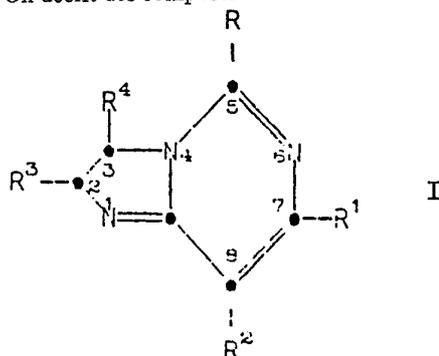
⑦③ Titulaire(s):  
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)

⑦② Inventeur(s):  
William Wilson Turner, Indianapolis/IN (US)

⑦④ Mandataire:  
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ 2,3-Dihydroimidazo(1,2-c)pyrimidines substituées.

⑤⑦ On décrit des composés de formule

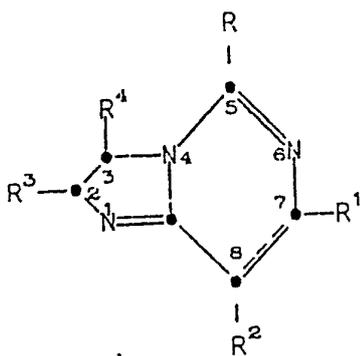


dans laquelle R est un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, phényle, amino ou méthylmercapto, R<sup>1</sup> est un atome de chlore ou un groupement méthylamino, et R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont des atomes d'hydrogène ou des groupements méthyle ou phényle, pourvu que, quand R<sup>1</sup> est un atome de chlore, le composé soit le chlorhydrate ou le trifluorométhane-sulfonate; et la 7-(2-chloroéthylamino)-8-nitro-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]pyrimidine, et leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

Ces composés ont une utilité thérapeutique, en particulier comme agents anti-viraux.

## REVENDEICATIONS

## 1. Composé thérapeutiquement actif de formule



I

15

dans laquelle R est un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, phényle, amino ou méthylmercapto, R<sup>1</sup> est un atome de chlore ou un groupement méthylamino et R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont séparément des atomes d'hydrogène ou des groupements méthyle ou phényle, et ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, pourvu que, quand R<sup>1</sup> est un atome de chlore, le composé soit le chlorhydrate ou le trifluorométhanesulfonate; et la 7-(2-chloroéthylamino)-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, et ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé selon la revendication 1, qui est la 5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composé selon la revendication 1, qui est la 5-méthylthio-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Composé selon la revendication 1, qui est la 5-méthylthio-7-chloro-8-phényl-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

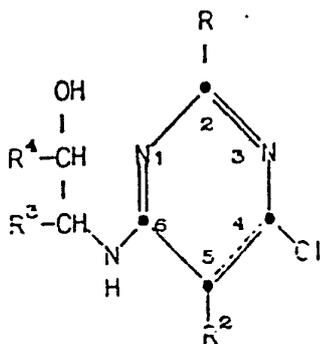
5. Composé selon la revendication 1, qui est la dl-3-phényl-5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

6. Composé selon la revendication 1, qui est la 5-éthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

7. 7-(2-Chloroéthylamino)-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine et ses sels pharmaceutiquement acceptables, selon la revendication 1.

8. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une des revendications 1 à 7, et un support pharmaceutiquement acceptable convenant pour une application locale.

9. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 6, qui consiste à faire réagir un composé de formule



II

dans laquelle R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont tels que définis précédemment, avec le chlorure de thionyle ou l'acide trifluorométhyl-

sulfonique pour obtenir le composé de formule I dans laquelle R<sup>1</sup> est un atome de chlore, et à recueillir le produit sous forme de la base libre ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.

5 10. -Procédé de préparation d'un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 6, qui consiste à exécuter le procédé de la revendication 9, pour obtenir le composé de formule I où R<sup>1</sup> est un atome de chlore, à faire réagir le composé ainsi obtenu avec la méthylamine pour obtenir le composé de formule I où R<sup>1</sup> est un groupement méthylamino, et à recueillir le produit sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.

15 Cette invention fournit des 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidines di-substituées qui sont utiles comme agents anti-viraux et immuno-régulateurs, un procédé de préparation de ces composés et des compositions pharmaceutiques les utilisant.

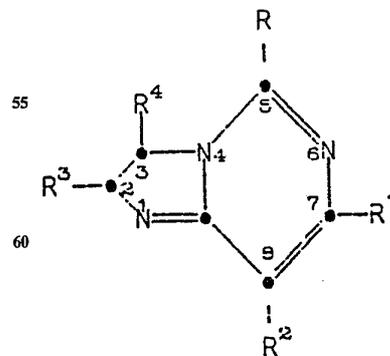
Le Ring Index, page 155 (seconde édition, American Chemical Society, 1960) donne la structure de base de l'imidazo[1,2-c]pyrimidine, en se référant à Ann., 432, 120 (1923). Des imidazo[1,2-c]pyrimidines substituées sont également décrites dans la littérature plus récente; par exemple, Bartholomew, et al., J. Med. Chem., 19, 814 (1976) donne la préparation des homologues d'arabinosyl hypoxanthine et d'arabinosylguanine de la série des imidazo[1,2-c]pyrimidines. Le composé intermédiaire, la 7-chloro-imidazo[1,2-c]pyrimidines-5(6H)-one, est également mentionné.

Aucun des composés décrits dans cette référence ne présente d'activité anti-virale ou anti-microbienne significative in vitro. Le brevet allemand no 2 511 316 (Derwent Abstract 64314 w/39, 1975) décrit un groupe de 2-alkyl-5-alkylmercapto-7-hydroxyimidazo[1,2-c]pyrimidines. Ces composés sont indiqués comme étant utiles en tant qu'agents anti-inflammatoires ou analgésiques.

On dispose d'une seule référence concernant les 2,3-dihydro-imidazo[1,2-c]pyrimidines chlorées, voire Yanai et al.

Yakugaku Zasshi, 94, 1503, (1974). Le composé XVII de la page 1506 est le chlorhydrate de 7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine. Le chlorhydrate et la base libre sont caractérisés dans les tableaux I et V et les données analytiques sont données dans le tableau VIII. Le composé non hydrogéné correspondant de formule XXXII est également décrit. Aucune utilité n'est indiquée pour ces composés.

La présente invention fournit des 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidines substituées de formule

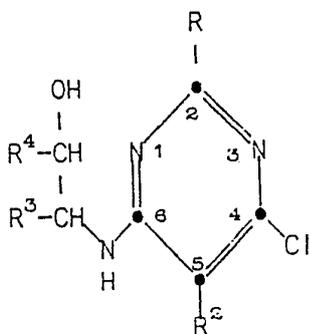


65

dans laquelle R est un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, phényle, amino ou méthylmercapto, R<sup>1</sup> est un atome de chlore ou un groupement méthylamino, et R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, et R<sup>4</sup> sont indépendam-

ment des atomes d'hydrogène ou des groupements méthyle ou phényle, et leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, pourvu que, quand R<sup>1</sup> est le chlore, le composé soit le chlorhydrate ou le trifluorométhanesulfonate; et le composé 7-(2-chloroéthylamino)-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, et ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

On prépare les composés de formule I ci-dessus en faisant réagir un composé de formule



II

dans laquelle R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont tels que définis précédemment, avec le chlorure de thionyle, ou l'acide trifluorométhylsulfonique pour obtenir le composé de formule I où R<sup>1</sup> est un atome de chlore, et éventuellement en faisant réagir le composé ainsi obtenu avec la méthylamine pour obtenir le composé de formule I dans laquelle R<sup>1</sup> est un groupement méthylamino, et en recueillant le produit sous forme de la base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable;

ou en faisant réagir la 4,6-dichloro-5-nitropyrimidine avec la 2-chloroéthylamine pour obtenir la 7-(2-chloroéthylamino)-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, et en recueillant le produit sous forme de la base libre, ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.

Les groupements alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> types que R peut repré-

senter comprennent les groupements méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, s-butyle, n-amyle, isoamyle, 1,2-diméthyl-propyle, s-amyle, t-amyle, etc. . .

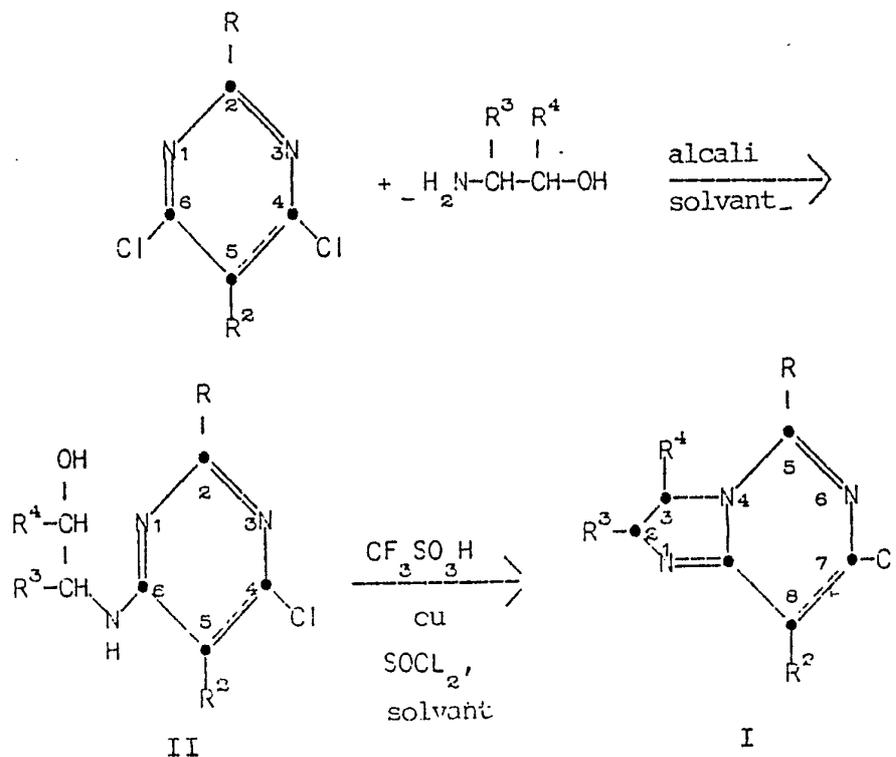
Les composés de formule I dans laquelle R<sup>1</sup> est un groupement méthylamino forment des sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables provenant d'acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide nitreux, l'acide phosphoreux, etc. . . ; et d'acides organiques comprenant en particulier les acides sulfoniques organiques.

Les sels pharmaceutiquement acceptables de cette invention comprennent donc les sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, nitrate, phosphate, monohydrogénophosphate, dihydrogénophosphate, métaphosphate, pyrophosphate, chlorure, bromure, iodure, benzènesulfonate, toluènesulfonate, chlorobenzènesulfonate, xylènesulfonate, méthanesulfonate, trifluorométhylsulfonate, propanesulfonate, naphthalène-1-sulfonate, naphthalène-2-sulfonate, acétate, oxalate, et lactate.

Des composés types appartenant au domaine de cette invention comprennent:

sulfate de 5,8-diméthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]pyrimidine,  
bromhydrate de 2,5-diméthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]pyrimidine,  
dihydrogénophosphate de 2-phényl-5-amino-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine,  
métaphosphate de 2,3,5-triméthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]pyrimidine,  
chlorhydrate de 3-phényl-7-méthylamino-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]pyrimidine,  
chlorhydrate de 5-isoamyl-7-méthylamino-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]pyrimidine.

On peut préparer les composés de formule I dans laquelle R<sup>1</sup> est le chlore, par le schéma de réaction suivant:



II

I

où R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont tels que définis précédemment.

Selon le schéma de réaction précédent, on peut préparer les substances de départ de formule II en faisant réagir une 4,6-dichloropyrimidine substituée sur le carbone C-2 par le groupement R désiré et éventuellement substituée en C-5 par un groupement méthyle ou phényle, avec une éthanolamine dans un solvant non hydroxylé inerte en présence d'un alcali approprié. Les solvants utiles pour cette préparation comprennent les éthers, comme le tétrahydrofurane, (THF), le dioxane, etc. . . , et les amides comme le diméthylacétamide, et le diméthylformamide. Des conditions alcalines modérées doivent être utilisées, par exemple en utilisant le bicarbonate de sodium, pour éviter le remplacement du second atome de chlore de la pyrimidine par un groupement hydroxy. On utilise habituellement des quantités équimolaires d'éthanolamine et de pyrimidine. En outre, on préfère ajouter l'éthanolamine à la solution de pyrimidine de façon à minimiser la production de sous-produits de pyrimidine diamines.

On cyclise la 4-chloro-6-(2-hydroxyéthyl)aminopyrimidine de formule II ainsi obtenue, en utilisant l'acide trifluorométhyl-sulfonique ou le chlorure de thionyle pour obtenir la dihydroimidazopyrimidine de formule I de cette invention dans laquelle R<sup>1</sup> est un atome de chlore. Lorsqu'on effectue la réaction de cyclisation, il est important que le solvant ne réagisse pas, dans les conditions de Friedel-Craft, avec le groupement hydroxy-éthyle. Des solvants comprenant le benzène, les benzènes désactivés comme le nitrobenzène et le chlorobenzène, ou le cyclohexane, doivent être utilisés quand le réactif est l'acide trifluorométhylsulfonique. Il faut éviter les benzènes activés comme le toluène, l'anisole, etc. . . Pour la cyclisation avec le chlorure de thionyle, on utilise couramment un solvant comme le THF ou d'autres éthers de poids moléculaire relativement élevé, comprenant les dialcoxyalcane comme l'éther bis (2-méthoxyéthyl). La réaction de cyclisation nécessite un chauffage entre 50°C et 110°C.

On prépare les composés de cette invention dans lesquels R<sup>1</sup> est un groupement méthylamino en faisant réagir avec la méthylamine un composé de formule I ci-dessus dans laquelle R<sup>1</sup> est un atome de chlore. On effectue cette réaction de remplacement en mélangeant simplement l'amine et la 7-chloro-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]pyrimidine sous forme d'un sel d'addition d'acide. Une solution saturée de bicarbonate de sodium est un milieu de réaction approprié pour cette réaction; les alcools, comprenant les alcanols inférieurs, et en particulier l'éthanol, et les amides, en particulier le diméthylformamide et le diméthylacétamide, sont également utiles. La réaction se fait bien à la température ambiante; on peut utiliser un intervalle de température allant de 0°C à la température de reflux.

Les composés de cette invention de formule I ci-dessus dans laquelle R<sup>3</sup> ou R<sup>4</sup> sont autres que des atomes d'hydrogène, contiennent un atome de carbone asymétrique. Par exemple, on obtient la 2,5-diméthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine dans le mode opératoire de synthèse précédent sous forme d'un mélange dl ou mélange racémique, l'atome de carbone asymétrique donnant lieu à des isomères optiques, dans ce cas au niveau du carbone C-2. Ce mélange dl peut être dédoublé en ses antipodes optiques par des procédés connus dans le domaine, ou bien, on peut utiliser une éthanolamine optiquement active pour préparer la substance de départ de formule II.

Quand on utilise le chlorure de thionyle comme réactif dans la réaction avec le composé de formule II, le produit est le chlorhydrate; quand on utilise l'acide trifluorométhylsulfonique le produit est le trifluorométhylsulfonate. Les produits initiaux peuvent être transformés en d'autres sels par contact avec des résines échangeuses d'ions chargées avec l'anion désiré. Quand on fait ensuite réagir le produit initial précédent pour former le composé dans lequel R<sup>1</sup> est un groupe-

ment méthylamino, le produit peut être recueilli sous la forme d'un quelconque sel désiré par des réactions de routine ultérieures du produit avec l'acide approprié, comme en solution aqueuse, dans un solvant inerte comme un alcool ou une cétone, ou dans un solvant aqueux. On prépare d'une manière similaire les sels de la 7-(2-chloroéthylamino)-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine.

La présente invention est en outre illustrée par les exemples spécifiques suivants.

#### Préparation 1

On chauffe à reflux pendant une nuit dans du THF en présence d'un excès de bicarbonate de sodium, 100 g de 4,6-dichloro-2-méthyl-pyrimidine et 37,40 g de 2-aminoéthanol. On filtre le mélange réactionnel après refroidissement et on chasse le solvant sous vide. On délaye dans de l'éther le produit réactionnel restant en tant que résidu et on filtre la suspension. On recueille 98 g de 1-méthyl-4-chloro-6-β-hydroxyéthylaminopyrimidine.

#### Exemple 1

Chlorhydrate de 5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine

On dissout le composé précédent dans du benzène sans autre purification et on ajoute 238,5 g d'acide trifluorométhylsulfonique. On chauffe le système réactionnel à deux phases résultant à la température de reflux pendant une nuit. Après refroidissement, on ajoute de l'eau au mélange réactionnel et on sépare la phase aqueuse. On évapore sous vide la phase aqueuse, ce qui laisse une huile résiduelle comprenant la 5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine formée dans la réaction précédente, sous forme de trifluorométhylsulfonate; 92 g. On cristallise le sel dans un mélange solvant d'éther et d'acétate d'éthyle. On dissout le sel cristallin dans de l'eau et on le traite par la forme chlorure d'une résine échangeuse d'ions, en formant ainsi le chlorhydrate de 5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]pyrimidine. Le composé fond à environ 230°C après recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'acétate d'éthyle; 17 g.

#### Analyse

calculée: C 40,80; H 4,40; N 20,39  
trouvée: C 41,05; H 4,44; N 20,67

#### Exemple 2

Chlorhydrate de 5-phényl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine

On fait réagir 6,2 g de 4-chloro-6-(2-hydroxyéthylamino)-2-phénylpyrimidine avec 5,8 ml d'acide trifluorométhylsulfonique selon le procédé de l'exemple 1, et l'on obtient 1,3 g de chlorhydrate de 5-phényl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, pf 230°C avec décomposition.

#### Exemple 3

Chlorhydrate de dl-3,5-diméthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]pyrimidine

Selon le mode opératoire de l'exemple 1, on fait réagir 5 g de 4-chloro-6-(2-hydroxypropylamino)-2-méthylpyrimidine, avec 2,3 ml d'acide trifluorométhylsulfonique, et l'on obtient 0,37 g de chlorhydrate de dl-3,5-diméthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, pf 150°C.

#### Exemple 4

Chlorhydrate de dl-3-phényl-5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo-1,2-c pyrimidine

On fait réagir 5 g de 4-chloro-6-(2-hydroxy-2-phényléthylamino)-2-méthylpyrimidine avec 1,75 ml d'acide trifluoro-

méthylsulfonique, selon le mode opératoire général de l'exemple 1, et l'on obtient 0,95 g de chlorhydrate de dl-3-phényl-5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, pf initial 180°C, décomposition.

#### Exemple 5

Chlorhydrate de dl-3-phényl-5-méthylthio-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine

On suit le processus de l'exemple 1 de manière générale pour faire réagir 2,4 g de 4-chloro-6-(2-hydroxy-2-phényl-éthyl-amino)-2-méthylthiopyrimidine avec 2,14 ml d'acide trifluorométhyl-sulfonique, pour obtenir 0,54 g de chlorhydrate de dl-3-phényl-5-méthylthio-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, pf initial 200°C, décomposition.

#### Exemple 6

Chlorhydrate de 2-phényl-5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine

On fait réagir 7 g de 4-chloro-6-(2-hydroxy-1-phényl-éthyl-amino)-2-méthylpyrimidine avec 5 ml d'acide trifluorométhyl-sulfonique selon le procédé de l'exemple 1 et l'on obtient 0,43 g de chlorhydrate de 2-phényl-5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, pf 150°C avec décomposition.

#### Exemple 7

Chlorhydrate de 5-méthylthio-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine

On dissout 15 g de 4-chloro-6-(2-hydroxyéthyl-amino)-2-méthylthiopyrimidine dans 300 ml de tétrahydrofurane et on ajoute goutte à goutte 16,7 g de chlorure de thionyle. Puis on agite le mélange à la température de reflux pendant 4 heures, et on recueille par filtration les matières solides. Puis on dissout les solides dans de l'eau et on évapore l'eau sous vide. On cristallise ensuite le produit dans un mélange d'éthanol et d'acétate d'éthyle, et l'on obtient 13 g de chlorhydrate de 5-méthylthio-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, pf initial 220°C, décomposition.

#### Exemple 8

Chlorhydrate de 5-éthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine

On fait réagir 31,5 g de 4-chloro-2-éthyl-6-(2-hydroxyéthyl-amino)-pyrimidine, avec 84 ml de chlorure de thionyle selon le mode opératoire général de l'exemple 7 et l'on obtient 6,6 g de chlorhydrate de 5-éthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, pf initial 220°C, décomposition.

#### Exemple 9

Chlorhydrate de 5-amino-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine

En suivant le mode opératoire général de l'exemple 7, on fait réagir 7,5 g de 2-amino-4-chloro-6-(2-hydroxyéthyl-amino)-pyrimidine avec 10 ml de chlorure de thionyle, et l'on obtient 1,1 g de chlorhydrate de 5-amino-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, pf initial 260°C, décomposition.

#### Exemple 10

Chlorhydrate de 5-n-amy-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine

On fait réagir 29 g de 1-n-amy-4-chloro-6-(2-hydroxyéthyl-amino)pyrimidine, selon le mode opératoire de l'exemple 7 avec 84 ml de chlorure de thionyle, et l'on obtient 0,33 g de chlorhydrate de 5-n-amy-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, pf initial 170°C.

#### Exemple 11

Chlorhydrate de 5-méthylthio-7-chloro-8-phényl-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine

On suit le processus de l'exemple 7, de manière générale, en faisant réagir 15 g de 4-chloro-6-(2-hydroxyéthyl-amino)-2-méthylthio-5-phénylpyrimidine avec 12,1 g de chlorure de thionyle, et l'on obtient 7,3 g de chlorhydrate de 5-méthylthio-7-chloro-8-phényl-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, pf initial 212°C, décomposition.

#### Exemple 12

Dichlorhydrate de 5-méthyl-7-méthylamino-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine

On dissout 2 g de chlorhydrate de 5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, dans l'éthanol à la température ambiante et on sature la solution de méthylamine en y faisant barboter de la méthylamine gazeuse. On laisse le mélange reposer à la température ambiante pendant 3 heures, puis on chasse le solvant sous vide. On reprend le résidu dans de l'éthanol, on ajoute de l'acide chlorhydrique dilué, et l'on chasse sous vide les parties volatiles. On cristallise le résidu dans un mélange d'éthanol et d'acétate d'éthyle, et l'on obtient 0,35 g de dichlorhydrate de 5-méthyl-7-méthylamino-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, pf 250-253°C.

#### Exemple 13

7-(2-Chloroéthylamino)-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine

On prépare une solution de 20 g de 4,6-dichloro-5-nitropyrimidine dans de l'éther. On y ajoute une solution aqueuse contenant 14 g de chlorhydrate de 2-chloroéthylamine, et 24 g de bicarbonate de sodium, et on agite le mélange résultant pendant environ 30 minutes. On sépare la couche éthérée et on lave la couche éthérée avec de l'eau et on la sèche. L'élimination de l'éther sous vide donne une huile contenant essentiellement la 4-(2-chloroéthylamino)-5-nitro-6-chloropyrimidine plus une petite quantité de 5-nitro-4,6-bis(2-chloroéthylpyrimidine) (le produit disubstitué) et une très faible quantité de substance de départ. On laisse le résidu huileux reposer dans du chloroforme pendant environ 1 jour. Il précipite un solide consistant en chlorhydrate de 7-(2-chloroéthylamino)-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, et on sépare le précipité par filtration. Le chlorhydrate de 7-(2-chloroéthylamino)-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine ainsi préparé se décompose à 135°C après recristallisation dans le chloroforme; 5,378 g.

#### Analyse

calculée: C 34,30; H 3,96; N 25,00; Cl 25,31  
trouvée: C 34,42; H 3,82; N 25,08; Cl 25,59

Les composés de cette invention sont des agents antiviraux et ont montré leur activité vis-à-vis du virus Herpes simplex cutané type I (HSU-1) chez des cobayes, selon les essais suivants. On inocule sur trois zones épilées du dos de chaque cobaye environ  $1 \times 10^5$  unités formatrices de plaques de virus en utilisant une aiguille de vaccination stérile. Les cobayes non traités ainsi inoculés présentent des lésions importantes de type rosette en environ 96 heures. On traite par le médicament les trois zones du dos de chaque cobaye et on les compare à des animaux témoins distincts que l'on a traités par le véhicule particulier utilisé pour administrer le médicament. On traite les animaux témoins positifs avec une suspension de 0,5 à 1,0% d'acide phosphono-acétique (APA) en suspension dans le même véhicule que le médicament. On inocule des animaux au matin du jour 1 et on les traite dans l'après-midi du jour 1. On administre deux traitements par

jour jusqu'au jour 5, avec un total de 10 traitements. On épile à nouveau les poils le 5ème jour et on commence alors les lectures que l'on fait quotidiennement jusqu'au jour 10. On note les lésions pour chaque zone de 0, ce qui indique qu'il n'y a pas de lésion, à 4+, qui indique une lésion herpétique totalement développée, avec des vésicules et des pustules d'inflammation. Puis on calcule une note moyenne pour chaque composé pour chaque jour pour le nombre de zones témoins et de zones traitées. On utilise habituellement 3 à 6 cobayes par

médicament. Après notation, on calcule une note finale ou moyenne des moyennes pour les zones traitées et pour les zones témoins. Le tableau 1 suivant donne les résultats de déterminations effectuées comme précédemment sur des composés faisant partie du domaine de l'invention. Dans le tableau, la colonne 1 donne le nom des médicaments, la colonne 2 le véhicule, la colonne 3 la concentration, la colonne 4 le nombre d'animaux utilisés, et la colonne 5 donne la note finale.

Tableau 1

Traitement local				
Nom du composé	Véhicule*	% Conc.	Nombre d'animaux	Note finale
Chlorhydrate de 5-méthylthio-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	R	2,5	4	2,00
Chlorhydrate de 5-méthylthio-7-chloro-8-phényl-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	D	2,5	4	1,97
Chlorhydrate de 5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	K	1,0	4	1,95
	D	1,0	4	1,56
	B	1,0	4	2,06
	R	1,0	4	1,81
Chlorhydrate de 3-phényl-5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	D	2,5	4	1,72
	D	2,5	3	1,60
Chlorhydrate de 5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	D	1,0	4	1,09
	D	1,5	4	1,53

\* voir Tableau 4

On effectue comme suit un second essai in vivo vis-à-vis du virus Herpes simplex type I et du virus Herpes simplex type II. On inocule des cobayes par voie intravaginale en tamponnant le vagin avec un tampon de coton absorbant contenant  $2 \times 10^4$  unités formatrices de plaques du virus. Avant l'inoculation avec le virus, on tamponne le vagin avec de l'eau physiologique pour enlever les inhibiteurs potentiels des virus. On commence le traitement 4 heures après l'inoculation et on le poursuit pendant 4 jours. Le médicament dans une base appropriée est introduit dans la zone vaginale également avec un tampon de coton absorbant. On utilise des témoins pour

lesquels on utilise des tampons du véhicule seul. En commençant le 5ème jour après l'inoculation et en poursuivant jusqu'au 10ème jour, on examine chaque animal et on note de 0 à 4+ les sécrétions, les inflammations, la formation de vésicules et la nécrose, en obtenant ainsi une note maximale possible de + 16 par cobaye. Les résultats de cette détermination sont donnés dans le tableau 2. Dans le tableau, la colonne 1 donne le nom du composé, la colonne 2 le véhicule, la colonne 3 la concentration, la colonne 4 le nombre d'animaux utilisés et la colonne 5 la note finale.

Tableau 2

Traitement intravaginal				
Nom du composé	Véhicule*	% Conc.	Nombre d'animaux	Note finale
Chlorhydrate de N-(2-chloroéthyl)-7-amino-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	R	2,5	4	1,25
Chlorhydrate de 5-méthylthio-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	R	2,5	4	0,92
	D	2,5	4	3,81
	C	2,5	5	7,9
	D	2,0	5	6,13
Chlorhydrate de 5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	R	2,0	4	3,17
	R	2,0	5	3,57
	R	2,5	4	2,83

\* voir tableau 4

Les composés de cette invention ont également une activité antivirale in vitro vis-à-vis du virus Herpes simplex. Pour démontrer cette activité, on utilise la méthode d'essai suivante.

On cultive des cellules de rats de *Cercopithecus sabaueus*

(BSC-1) ou des cellules Hela (5-3) dans des flacons de Falcon de 25 ml à 37°C dans le milieu no 199 avec 5% de sérum bovin fœtal (SBF) inactivé, de la pénicilline (150 unités/ml) et de la streptomycine (150 µg/ml). Quand il se forme des couches monocellulaires confluentes, on enlève le milieu de culture

surnageant et on ajoute à chaque flacon 0,3 ml d'une dilution appropriée de virus Herpes simplex. Après adsorption pendant une heure à la température ambiante, on recouvre la couche de cellules infectées avec le virus, à l'aide d'un milieu comprenant une partie d'Ionagar no 2 à 1% et une partie de milieu 199 doublement concentré contenant du SVF (sérum de veau fœtal), de la pénicilline et de la streptomycine, et contenant également le médicament à des concentrations de 100, 50, 25, 12, 6 et 3 µg/ml.

Le flacon ne contenant pas de médicament sert de témoin.

On prépare les solutions mères de dérivés de 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine dans du diméthylsulfoxyde à une concentration de 10<sup>4</sup> µg/ml. On fait incuber les flacons pendant 72 heures à 37°C. Des plaques se forment, dans les zones

où le virus infecte les cellules et s'y reproduit. On ajoute à chaque flacon une solution de 10% de formaline et de 2% d'acétate de sodium pour inactiver le virus et fixer la couche de cellules à la surface du flacon. On compte les plaques virales, indépendamment de leur taille, après avoir teinté les zones cellulaires environnantes avec du violet cristallisé. On compare le nombre de plaques au nombre témoin pour chaque concentration de médicament. L'activité du composé d'essai est exprimée en tant que pourcentage d'inhibition du nombre de plaques. Le tableau 3 suivant donne les résultats de ces déterminations. Dans le tableau, la colonne 1 donne le nom du composé, les colonnes 2 à 6 donnent le pourcentage d'inhibition des plaques d'Herpes simplex pour diverses doses de médicament exprimées en µg/ml.

Tableau 3

Nom du composé	Pourcentage d'inhibition du nombre de plaques					
	100 µg/ml	50 µg/ml	25 µg/ml	12 µg/ml	6 µg/ml	3 µg/ml
Chlorhydrate de 5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T	85	0	0	0	
Chlorhydrate de 5-n-amyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T	82	11			
Chlorhydrate de 5-éthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T	100 (LT)	29	0	0	0
Chlorhydrate de 5-amino-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T	100 (LT)	87	41	0	0
Chlorhydrate de N,5-diméthyl-7-amino-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T	100	50	10	0	0
Chlorhydrate de 5-méthylthio-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	100 (LT)	76	53	30	33	0
Chlorhydrate de N-(2-chloroéthyl)-7-amino-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	11	0	0	0	0	
Chlorhydrate de N-(2-phényléthyl)-7-amino-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	30	18	27	0	0	
Chlorhydrate de 5-méthylthio-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T	T	T	100	49	
Chlorhydrate de 5-méthylthio-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T	T	T	T	48	30
Chlorhydrate de 5-méthylthio-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T	T	T	T	T	100 (LT)
Chlorhydrate de 5-méthylthio-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T	T	T	T	T	58
Chlorhydrate de (±) 3-phényl-5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T	100 (LT)	78	4	0	0
Chlorhydrate de (±) 2-phényl-5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T	95	68	23	0	0
Chlorhydrate de (±) 3-phényl-5-méthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T	100 (LT)	87	41	0	0
Chlorhydrate de (±) 3,5-diméthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T	89	83	50	13	0
Chlorhydrate de (±) 3,5-diméthyl-7-chloro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T	74	12	0	0	
Chlorhydrate de N-(2-chloroéthyl)-7-amino-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T (VF)	T	T	T	100	57
Chlorhydrate de N-(2-chloroéthyl)-7-amino-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	T (VE)	T	T	T	84	23
Chlorhydrate de N-(2-chloroéthyl)-7-amino-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine	MT	MT	68 (MT)	41	33	

VF: absorption virale faible  
VE: absorption virale élevée

Selon les résultats du tableau précédent, les composés de formule I dans laquelle R<sup>1</sup> est un atome de chlore, forment une classe préférée des composés de cette invention, et plus particulièrement, les composés de formule I dans laquelle R<sup>1</sup> est un atome de chlore et R est un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ou méthylmercapto, constituent un groupe de composés particulièrement préférés.

Les composés appartenant au domaine de la formule I précédente peuvent supprimer la croissance du virus Herpes simplex sur diverses surfaces où ce virus se multiplie. Ces surfaces comprennent les surfaces inanimées comme la verrerie d'hôpital, les surfaces de travail des hôpitaux, etc... Les composés peuvent également être administrés aux mammifères par voie locale sur les surfaces de la peau et en particulier sur les muqueuses comme celles présentes dans les cavités orales et dans le vagin. Pour une telle application locale, on peut utiliser des véhicules comme ceux indiqués dans le tableau 4 ci-dessous. Un véhicule particulièrement utile pour

l'application aux muqueuses est le véhicule R, une base de crème.

Tableau 4

55 Véhicules des tableaux 1 et 2

A = 75% DMSO	
B = eau	
C = crème composée de:	
Myristate d'isopropyle	3%
Ether polyéthylénique de l'alcool stéarylique (Polawax)	8%
Squalène	3%
Cire d'abeilles (blanche)	1,5%
Glycérine	5%
Agents de conservation Eau purifiée pour	100%

D = crème de merthiolate composée de:

1 partie de Thimerosal (facultatif)  
 150 parties d'acide stéarique  
 25 parties d'alcool cétylique  
 40 parties d'huile minérale  
 100 parties de glycérine  
 125 parties de triéthanolamine  
 10 parties de monostéarate de polyoxyéthylènesorbitane  
 Eau purifiée pour 1000 parties  
 F = Onguent à l'oxyde de zinc

G = gelée composée de:

50 parties d'acide tannique (facultatif)  
 100 parties de propylèneglycol  
 22,55 parties de gomme adragante  
 0,2 partie de Thimerosal  
 Eau purifiée pour 1000 parties  
 I = suppositoires  
 O = milieu 199 avec du SVF  
 R = base de crème sans Merthiolate

Le véhicule ou support pharmaceutique particulier destiné aux agents anti-viraux de formule I ne doit pas être irritant vis-à-vis de la peau ou des muqueuses. Il est évident qu'en général la peau peut tolérer un degré d'irritation plus grand s d'un support que les muqueuses, mais il faut prendre soin en choisissant un support qu'il ne soit pas irritant pour la surface corporelle particulière, interne ou externe, à laquelle on doit l'appliquer.

Pour le traitement des infections dues à Herpes simplex de 10 la peau ou des muqueuses, on applique un composé de cette invention à la zone infectée sous forme d'une solution ou d'une suspension à 0,5-5,0% du médicament anti-viral sous forme sel de formule I ci-dessus. La concentration en médicament doit être telle qu'une quantité anti-Herpes puisse facilement être obtenue par application à la zone infectée d'une 15 fine couche d'un véhicule contenant le médicament, que ce soit une base de crème, une gelée ou un véhicule aqueux de viscosité élevée.

Les compositions pharmaceutiques de cette invention com- 20 prennent un composé de formule I dans un support pharmaceutiquement acceptable adapté à l'utilisation locale. Les véhicules décrits précédemment sont des exemples types de tels supports.