ROYAUME DE BELGIQUE

RL

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

N° 879.436

Classif. Internat.: C07D/A61K

Mis en lecture le: 16-04-1980

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 16 octobre 1979 à 15 h 10

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à* la Sté dite : TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.,
27 Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka (Japon),

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: 2,6-diaminonébularines, leur préparation et leur utilisation,
(Inv. : R. Marumoto, M. Tanabe, et Y. Furukawa)

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées au Japon le 16 octobre 1978, n° 127109/78 et le 9 juillet 1979, n° 87074/79

T. 40 - D

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 16 avril 1980

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

L. SALPETEUR
Directeur

3489/5 DS/DD

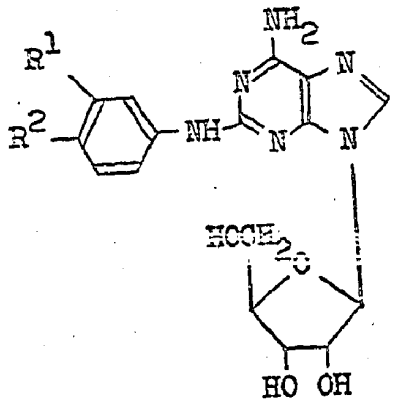
Société dite : TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

"2,6-diaminonébularines, leur préparation et leur utilisation"

Invention de Ryuji MARUMOTO
Masao TANABE
Yoshiyasu FURUKAWA

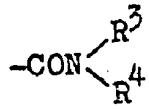
Priorité de deux demandes de brevet déposées au Japon le 16 Octobre 1978 sous le n° 127109/78 et le 9 Juillet 1979 sous le n° 87074/79.

La présente invention est relative à de nouvelles N^2-phényl substitué-2,6-diaminonébularines ayant une excellente action pharmacologique. Plus particulièrement, la présente invention est relative à des composés de formule :



(I)

dans laquelle l'un des symboles R^1 et R^2 est un groupe de formule



(II) ou $-COR^5$ (III)

et l'autre symbole est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alcoxy inférieur, dans les formules II et III ci-dessus, R^3 étant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur; R^4 étant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cyclohéxyle ou un groupe phényle et R^5 étant un groupe alkyle inférieur, ou les sels d'addition acide de ceux-ci, qui ont une excellente action vasodilatatrice des coronaires.

Ainsi, la présente invention vise à fournir de nouveaux dérivés de 2,6-diaminonébularine (I) et leurs sels d'addition acide qui montrent une excellente action vasodilatatrice des coronaires et également les compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs de ces composés. La présente invention vise encore un procédé réalisable industriellement pour produire ces composés. Les autres caractéristiques de la présente invention apparaîtront clairement dans la description ci-après.

En se référant à la formule (I), l'un des symboles R^1 et R^2 est un groupe de formule

$$-CON\begin{matrix}R^3\\R^4\end{matrix} \quad \text{(II) ou } -COR^5 \quad \text{(III)}$$

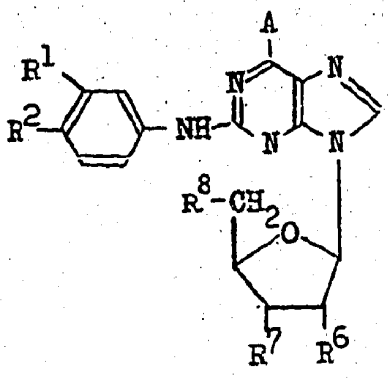
dans lesquelles R^3 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R^4 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cyclohéxyle ou un groupe phényle et R^5 est un groupe alkyle inférieur. Le groupe alkyle inférieur pour R^3, R^4 ou R^5 dans les formules (II) et (III) peut être un groupe linéaire ou ramifié et peut, par exemple, être méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, tert-butyle ou héxyle. Les groupes alkyle inférieur ayant jusqu'à 3 atomes de carbone sont particulièrement avantageux, tandis que l'autre symbole dans la formule (I) est l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alcoxy inférieur. L'atome d'halogène peut être soit chlore, brome ou fluor . Le groupe alcoxy inférieur peut, par exemple, être méthoxy, éthoxy, n-propoxy ou isopropoxy. Les groupes alcoxy inférieurs ayant jusqu'à 3 atomes de carbone sont particulièrement préférés.

Lorsque l'un des symboles R^1 et R^2 est un groupe de formule (II), il est avantageux que R^2 soit ledit groupe (II) et R^1 un atome d'hydrogène ou d'halogène. Lorsque l'un des symboles R^1 et R^2 est un groupe de formule (III), il est préférable que R^1 soit ledit groupe (III) et R^2 un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupe alcoxy inférieur.

Le composé (I) sus-mentionné peut être facilement produit, par exemple par l'un quelconque des procédés A et B suivants.

Procédé A

Un composé de formule



(IV)

dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que respectivement définis ci-dessus; R^6, R^7 et R^8 représentent chacun un groupe hydroxyle qui peut être protégé et A est un groupe réactif capable de réagir avec l'ammoniac pour donner un groupe amino, est mis à réagir avec l'ammoniac et le produit de réaction résultant est, si nécessaire, soumis à un traitement d'élimination de la protection pour obtenir un composé (I).

En se référant à la formule (IV) ci-dessus, les groupes protecteurs pour les groupes hydroxyle R^6, R^7 et R^8 peuvent, par exemple, être des groupes acyle dérivés d'acides carboxyliques (par exemple groupes acyle, aliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, saturés ou insaturés, tels que acétyle, propionyle, caproyle, palmitoyle, benzoyle, toluoyle, furoyle, etc.), nitro, sulfonyle, isopropylidène, alcoxyalkylidène, etc, bien que les groupes acyle dérivés d'acides carboxyliques aliphatiques ou aromatiques contenant pas plus de 7 atomes de carbone soient préférés.

Les groupes hydroxyle R^6, R^7 et R^8 peuvent tous être protégés ou seulement certains d'entre eux, par exemple R^6 et R^7, peuvent être protégés. Egalement, tous les symboles R^6, R^7, et R^8 peuvent être des groupes hydroxyle non protégés. Normalement, les groupes protecteurs sur de tels groupes hydroxyle protégés sont éliminés lors de la réaction du composé (IV) avec l'ammoniac. Toutefois, dans le cas de groupes qui sont difficiles à éliminer par une simple réaction avec l'ammoniac, tels que benzoyle, toluoyle, nitro, sulfonyle ou isopropylidène, ils peuvent être facilement éliminés par des procédés connus per se, par exemple par traitement avec un métal

alcalin dans le cas de benzoyle ou toluoyle, par réduction catalytique dans le cas de nitro ou par traitement avec un acide (par exemple acide formique, acide acétique ou acide chlorhydrique, etc) dans le cas d'isopropylidène.

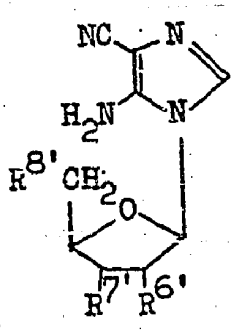
Le groupe réactif A peut être n'importe quel groupe qui est capable de donner naissance à un groupe amino lors de la réaction avec l'ammoniac. Ainsi, par exemple, un atome d'haloègne tel que chlore, brome ou iode, ou un groupe de formule $-SO_nR^9$ (R^9 est hydrogène, alkyle ou aralkyle; n est 0, 1 ou 2), tel que mercapto, alkylthio, aralkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, etc., peuvent être utilisés avec avantage.

Dans la réaction du composé (IV) avec l'ammoniac dans ce procédé A, il est généralement avantageux de dissoudre l'ammoniac dans un solvant et de mettre en contact la solution avec le composé (IV). En ce qui concerne le composé (IV), pas moins qu'une quantité équimoléculaire, de préférence environ 2 à 5 équivalents moléculaires, d'ammoniac, sont de préférence utilisés. Le solvant peut, par exemple, être un alcanol inférieur (par exemple méthanol ou éthanol), méthyl- cellosolve ou eau, ou bien un mélange de ceux-ci.

Cette réaction généralement se déroule bien à une température élevée d'environ 100 à 200°C et elle est avantageusement conduite dans un récipient de réaction scellé, par chauffage à la température sus-mentionnée. Le composé de départ (IV) sus-mentionné peut être préparé par le procédé décrit dans le brevet EUA n° 3 936 439 ou par un procédé analogue à celui-ci.

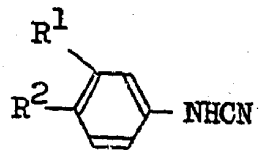
Procédé B

Un composé de formule



(V)

dans laquelle $R^{6'}$, $R^{7'}$ et $R^{8'}$ représentent chacun un groupe hydroxyle qui peut éventuellement être protégé, est mis à réagir avec un composé de formule



(VI)

dans laquelle R^1 et R^2 sont comme défini ci-dessus et le produit de réaction est soumis, si nécessaire, à un traitement d'élimination de la protection pour obtenir le composé (I).

En se référant à la formule (V) ci-dessus, les groupes de protection pour les groupes hydroxyle protégés $R^{6'}$, $R^{7'}$ et $R^{8'}$ peuvent être n'importe quels groupes mentionnés relativement à R^6, R^7 et R^8 bien que propionyle soit plus avantageux. $R^{6'}$, $R^{7'}$ et $R^{8'}$ peuvent tous être des groupes hydroxyle protégés ou seulement certains de ceux-ci, par exemple, $R^{6'}$ et $R^{7'}$, peuvent être protégés. Egalement, tous les symboles $R^{6'}$, $R^{7'}$ et $R^{8'}$ peuvent être des groupes hydroxyle non protégés. Tandis que les groupes de protection des groupes hydroxyle sont normalement éliminés lors de la réaction du composé (V) avec le composé (VI) ils peuvent être, en cas de nécessité, facilement éliminés par des procédés connus per se, par exemple par mise en contact du produit réactionnel avec une base (par exemple ammoniac aqueux, métal alcalin, etc) dans le cas de groupes acyle dérivés d'acides carboxyliques, par réduction catalytique dans le cas du groupe nitro ou par traitement avec un acide (par exemple acide formique, acide acétique, acide chlorhydrique, etc) dans le cas du groupe isopropylidène. Le composé cyanamide de formule (VI) ci-dessus peut être facilement obtenu, par exemple par le procédé décrit dans Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 18, 3217-3234 (1885) ou selon n'importe quel procédé analogue à celui-ci.

Dans la réaction du composé (V) avec le composé (VI) dans le procédé B, il est généralement avantageux d'utiliser pas moins d'une quantité équimoléculaire, de préférence environ 2 à 5 équivalents moléculaires, du composé (VI) par rapport au composé (V). Généralement, cette réaction est de préférence

conduite en présence d'une base. Comme exemple de base, on peut mentionner l'ammoniac, les amines primaires à tertiaires (de préférence, les amines de point d'ébullition bas y compris les amines cycliques, par exemple n-propylamine, isopropylamine, n-butylamine, triéthylamine, pyridine, picoline, 2,6-lutidine, etc), les alcoolates de sodium ou de potassium (par exemple méthylate de sodium, éthylate de sodium, méthoxyéthylate de sodium, tert-butylate de potassium, etc) ou d'autres composés analogues, bien que l'ammoniac est particulièrement souhaitable. Normalement, une telle base peut être avantageusement utilisée dans une proportion d'environ 10 à 100 équivalents moléculaires par rapport au composé (V). Généralement cette réaction est de préférence conduite dans un solvant. Le solvant peut être n'importe quel solvant qui n'interfèrera pas dans la réaction. Ainsi, par exemple, les alcanols inférieurs (méthanol, éthanol, propanol, etc), le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthyl-formamide, etc. ainsi que des mélanges de ceux-ci, peuvent être avantageusement utilisés. Généralement, cette réaction se déroule bien sous chauffage à environ 100 à environ 200°C et elle est conduite avantageusement dans un récipient de réaction scellé.

Lorsque les groupes hydroxyle du composé résultant portent encore des groupes protecteurs, le composé peut être soumis à un traitement d'élimination de la protection par un procédé d'élimination de la protection sus-mentionné pour obtenir le composé (I).

Le composé (V) de départ ci-dessus peut, par exemple, être facilement produit avec un bon rendement à partir du 5-amino-1-β-D-ribofuranosyl-imidazole-4-carboxamide qui est facilement disponible sous forme d'un produit de fermentation bon marché, en deux ou trois étapes par le procédé selon le brevet EUA n° 3 450 693 ou un procédé modifié de celui-ci.

A partir du mélange réactionnel, la N^2-phényl substitué 2,6-diaminonébularine (I) recherchée, peut être facilement isolée par le procédé connu per se. A titre d'exemple, le composé (I) peut être obtenu dans la forme pure en éliminant les réactifs en excès et le solvant à partir du mélange réactionnel par distillation et lavage du résidu avec un

alcanol inférieur et recristallisation à partir d'eau, d'un alcanol inférieur ou d'un mélange de ceux-ci. Le composé (I) peut également être converti par des procédés connus per se en un sel d'addition acide physiologiquement acceptable tel qu'un sel d'addition d'acide minéral (chlorhydrate, sulfate, etc) et le sel ainsi obtenu peut être récupéré.

Les N^2-phényl substitué-2,6-diaminonébularines (I) et les sels de celles-ci selon la présente invention sont des composés nouveaux et ils ont une excellente action vasodilatatrice des coronaires, en dehors du fait qu'ils sont sans effets secondaires tels que effet hypotensif et qu'ils ont une toxicité faible, et ils sont de valeur, par exemple, comme médicaments pour le traitement des maladies ischémiques du coeur, telle que insuffisante coronarienne, angine de poitrine, infarctus du myocarde, etc, chez les animaux mammifères (animaux familiers tels que chiens et chats; animaux de laboratoire tels que rats et souris; et l'homme, etc). Lorsque le composé de la présente invention est utilisé pour un tel but médicinal, il peut être administré par voie orale ou parentérale comme tel ou en combinaison avec des excipients pharmaceutiquement acceptables appropriés, des véhicules et des diluants, dans des formes dosées, telles que poudres, granulés, tablettes, capsules, injections, etc. Le dosage dépend de la maladie à traiter et de la voie d'administration. Toutefois, le dosage avantageux pour le traitement de l'insuffisance coronarienne chez un humain adulte, par exemple, est d'environ 1 à 10 mg par jour par voie orale et d'environ 0,05 à environ 0,5 mg par jour par voie intraveneuse.

La présente invention est illustrée par les exemples, exemples de référence et expériences non limitatifs ci-après.

Exemple de référence 1

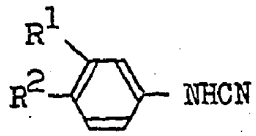
Dans 200 ml d'eau on dissout 34,5 g de chlorhydrate de 4-aminobenzamide, on fait suivre de l'addition de 25 g de thiocyanate de potassium. On chauffe le mélange à 90°C pendant 3 heures à la suite de quoi, 10 g de 4-carbamoylphénylthiourée se séparent. Les cristaux sont mis en suspension dans 0,5 litre d'une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium et l'on fait

suivre de l'addition de 50 g d'acétate de plomb, la suspension est agitée à température ambiante pendant 20 minutes et encore à 80°C pendant 20 minutes. Le sulfure de plomb précipité est filtré et le filtrat est neutralisé à l'aide d'acide acétique. Par le procédé ci-dessus, on obtient 3 g de 4-carbamoylphényl-cyanamide, PF.210-212°C.

Exemple de référence 2

Dans 200 ml d'éther éthylique, on met en suspension 25 g de 3-aminobenzamide et, on fait suivre de l'addition de 25 g de bromure de cyanogène, on agite la suspension pendant 3 heures. Le précipité est recueilli par filtration et lavé à l'eau. Par le procédé ci-dessus, on obtient 13 g de 3-carbamoylphényl-cyanamide sous forme de cristaux fondant à 164-166°C. On répète sensiblement le procédé ci-dessus pour obtenir les composés N-(phényl substitué)-cyanamide indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1



R^1	R^2	Point de fusion (°C)
-Cℓ	$-CONH_2$	168 - 170
-H	$-CONHCH_3$	200 - 202
-H	$-CONHC_2H_5$	171 - 173
-H	$-CONHC_3H_7$	153 - 155
-H	-CONH-⬡	194 - 196
-H	-CONH-⬡	205 - 207
-H	$-CON(CH_3)_2$	177 - 179
-CONH-⬡	-H	198 - 200

Exemple de référence 3

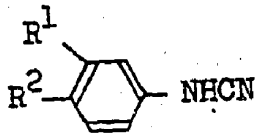
A la solution de 6 g de chlorhydrate de 3-acétyl-4-éthoxyaniline dans 100 ml d'eau, on ajoute 5 g de thiocyanate de potassium et l'on chauffe le mélange pendant 4 heures à 100°C. Après refroidissement, on recueille le précipité par filtration, on le dissout dans 130 ml d'une solution d'hydroxyde de potassium aqueux à 10%. A la solution, on ajoute 19 g d'acétate de plomb et l'on agite le mélange pendant 20 minutes à 80°C. On sépare par filtration le sulfure de plomb précipité et on neutralise le filtrat à l'aide d'acide acétique pour obtenir 1,9 g de 3-acétyl-4-éthoxyphénylcyanamide fondant à 138-139°C.

Exemple de référence 4

A la solution de 13 g de 3-acétylaniline dans 100 ml d'éther éthylique, on ajoute 20 g de bromure de cyanogène et on agite le mélange pendant 3 heures. On sépare par filtration le précipité et l'on concentre le filtrat à siccité pour donner une substance huileuse qui cristallise graduellement. On pulvérise les cristaux et on les lave à l'eau pour obtenir 6 g de 3-acétylphénylcyanamide fondant à 79-81°C.

De la même manière que ci-dessus, les dérivés de phénylcyanamide donnés dans le tableau 2 sont obtenus.

Tableau 2



R^1	R^2	Point de fusion (°C)
-H	$-COCH_3$	152 - 154
$-COC_2H_5$	-H	106 - 110
$-COC_3H_7$	-H	70 - 74
$-OCH_3$	$-COCH_3$	162 - 163
-Cℓ	$-COCH_3$	194 - 195

Exemple 1

Dans un autoclave on chauffe 10 g de 5-amino-1-β-D-ribofuranosyl-4-cyanoimidazole et 12 g de 4-carbamoylphénylcyanamide dans 150 ml d'ammoniac méthanolique à 20% à 180°C pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est concentré à siccité et le résidu est lavé à l'aide d'éthanol et recristallisé dans 150 ml d'eau. Par le procédé ci-dessus, on obtient 2 g de N^2-(4-carbamoylphényl)-2,6-diaminonébularine fondant à 277-279°C (décomposition).

Analyse élémentaire	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé % ($C_{17}H_{19}O_5N_7$)	50,86	4,77	24,43
Trouvé %	50,10	4,77	24,35

Exemple 2

On met à réagir 2,5 g de 5-amino-4-cyano-1-(2,3,5-tri-O-acétyl-β-D-ribofuranosyl)imidazole, 2,2 g de 4-n-propylcarbamoylphénylcyanamide et 30 ml d'ammoniac méthanolique à 20%et on traite comme dans l'exemple 1 pour obtenir 0,3 g de N^2-(4-n-propylcarbamoylphényl)-2,6-diaminonébularine, fondant à 167°C.

Analyse élémentaire	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé % ($C_{20}H_{25}O_5N_7$)	54,16	5,68	22,11
Trouvé %	53,84	5,54	21,61

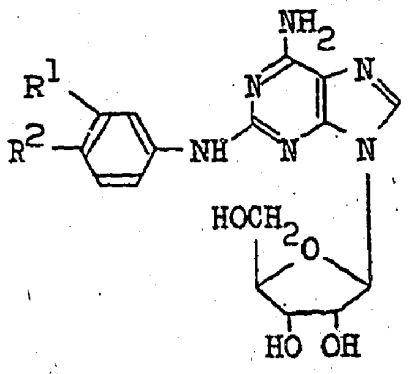
Exemple 3

On porte au reflux pendant 5 heures un mélange de 5 g du sel d'ammonium de 2-bromoinosine, 8 g de 4-aminobenzamide et 60 ml de méthanol aqueux à 60%et on recueille par filtration les cristaux formés lors du refroidissement. Par ce procédé, on obtient 3,2 g de 2-(4-carbamoylphénylamino)-inosine. On dissous les cristaux dans 40 ml de pyridine, on ajoute 20 ml d'anhydride acétique et on laisse le mélange au repos à température ambiante pendant 2 heures. On le concentre ensuite à siccité sous pression réduite et l'on dissout le résidu dans

100 ml de chloroforme et on le sèche sur du sulfate anhydre de sodium. A la solution chloroformique, on ajoute 3 ml de diméthylformamide et 3 ml d'oxychlorure de phosphore sous refroidissement par de la glace et l'on porte au reflux pendant 1 heure. On concentre le mélange réactionnel, on décompose le résidu sirupeux par le mélange glace-eau et on l'extrait à l'aide de 150 ml d'acétate d'éthyle. On lave l'extrait à l'eau deux fois, à l'aide d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et à l'eau dans cet ordre et on le concentre à siccité. Par le procédé ci-dessus, on obtient la 2-(4-carbamoylphénylamino)-6-chloro-2',3',5'-tri-O- acétylnébularine sous forme d'un résidu huileux. On dissout cette huile dans 100 ml d'ammoniac méthanolique à 20% et on la chauffe dans un autoclave à 130°C pendant 5 heures, à la suite de quoi on la concentre à siccité. Le résidu est recristallisé à partir d'eau bouillante pour obtenir 0,5 g de cristaux de N^2-(4-carbamoylphényl)-2,6-diaminonébularine fondant à 277-279°C (décomposition).

Exemples 4 à 11

Les composés (I) indiqués dans le tableau 3 sont obtenus en suivant la même réaction et les mêmes procédés de purification que ceux décrits dans les exemples 1 à 3.



(I)

Tableau 3

Exemple No.	R^1	R^2	Formule empirique	Analyse Elémentaire * C(%)	H(%)	N(%)	Point de fusion (°C)
4	$-CONH_2$	-H	$C_{17}H_{19}O_5N_7$	50,86 50,09	4,77 4,83	24,43 24,08	190-192
5	$-C\ell$	$-CONH_2$	$C_{17}H_{18}O_5N_7C\ell$	46,84 46,52	4,16 4,47	22,49 22,15	258-260
6	-H	$-CONHCH_3$	$C_{18}H_{21}O_5N_7 \cdot H_2O$	49,88 49,79	5,34 5,39	22,62 22,55	170-173
7	-H	$-CONHC_2H_5$	$C_{19}H_{23}O_5N_7 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	52,04 52,03	5,51 5,81	22,36 22,11	171-173
8	-H	-CONH-⬡	$C_{23}H_{29}O_5N_7 \cdot 2H_2O$	53,17 53,66	6,40 6,35	18,87 18,60	168-169
9	-H	-CONH-⬡	$C_{23}H_{23}O_5N_7$	57,85 57,84	4,85 4,92	20,53 19,97	267-268**
10	-H	$-CON(CH_3)_2$	$C_{19}H_{23}O_5N_7 \cdot H_2O$	51,00 50,96	5,63 5,55	21,91 21,78	177-178
11	-CONH-⬡	-H	$C_{23}H_{23}O_5N_7$	57,85 57,87	4,85 4,76	20,53 20,32	202-204

* Valeur calculée dans chaque ligne supérieure; valeur trouvée dans chaque ligne inférieure.

** Point de décomposition.

Exemple 12

Dans 20 ml d'eau, on met en suspension 2,8 g de N^2-(4-éthylcarbamoylphényl)-2,6-diaminonébularine, qui est dissoute complètement à l'aide de 6,5 ml de HCℓ-1N. On laisse la solution au repos dans le froid à la suite de quoi on obtient 2,2 g de chlorhydrate de N^2-(4-éthylcarbamoylphényl)-2,6-diaminonébularine sous forme de cristaux incolores fins fondant à 167-169°C (décomposition).

Analyse élémentaire	C(%)	H(%)	N(%)	Cℓ(%)
Calculé % ($C_{10}H_{23}O_5N_7.HC\ell.H_2O$)				
Trouvé %	47,15	5,41	20,26	7,32
	46,87	5,24	19,01	7,14

Exemple 13

Dans un autoclave on chauffe pendant 5 heures à 180°C 2,4 g de 5-amino-1-β-D-ribofuranosyl-4-cyanoimidazole, 2,6 g de 3-propionylphénylcyanamide et 30 ml d'ammoniac méthanolique à 20%. On concentre le mélange réactionnel à siccité et on extrait le résidu à l'aide de 700 ml d'eau chaude. On refroidit la solution extraite à la suite de quoi les cristaux bruns précipitent que l'on fait recristalliser à partir de 300 ml d'eau chaude pour obtenir la N^2-(3-propionylphényl)-2,6-diaminonébularine sous forme d'aiguilles incolores fondant à 148-150°C.

Analyse élémentaire	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé % ($C_{19}H_{22}O_5N_6.1/4H_2O$			
Trouvé %	54,47	5,41	20,06
	54,36	5,22	20,15

Exemple 14

2,5 g de 5-amino-4-cyano-1-(2,3,5-tri-O-propionyl-β-D-ribofuranosyl)imidazole, 2,3 g de 3-acétylphénylcyanamide et 30 ml d'ammoniac méthanolique sont mis à réagir et traités comme dans l'exemple 13 pour obtenir 0,4 g de N^2-(3-acétylphényl)-2,6-diaminonébularine fondant à 142-143°C.

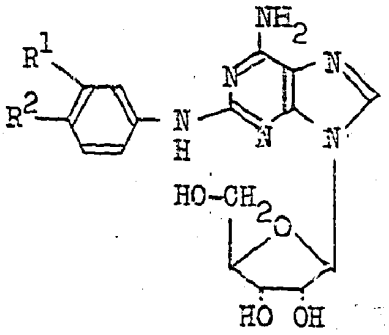
Analyse élémentaire	C(%)	H(%)	N(%)
Calculé % ($C_{18}H_{20}O_5N_6$) :	53,99	5,04	20,99
Trouvé %	53,23	5,19	19,75

Exemple 15

Un mélange de 3 g de sel de sodium de la 2-bromoinosine, 5 g de 3-acétylaniline et 50 ml de méthanol aqueux à 60% sont portés au reflux pendant 10 heures. Après refroidissement, le précipité est recueilli pour donner 2,2 g de 2-(3-acétylphénylamino)-inosine. Les cristaux sont dissous dans 30 ml de pyridine. A la solution, on ajoute 15 ml d'anhydride acétique et on laisse le mélange au repos à température ambiante pendant 2 heures. On concentre le mélange à siccité in vacuo et on dissout le résidu sirupeux résultant dans 70 ml de chloroforme et on le sèche sur du sulfate anhydre de sodium. A la solution chloroformique, on ajoute 2 ml de diméthylformamide et 2 ml d'oxychlorure de phosphore sous refroidissement par de la glace et l'on porte au reflux pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est concentré et le résidu est décomposé par glace-eau, on fait suivre par l'extraction à l'aide de 100 ml d'eau. L'extrait est lavé à l'eau et concentré pour donner la 2-(3-acétylphénylamino)-6-chloro-2',3',5'-tri-O-acétylnébularine huileuse. La substance huileuse est dissoute dans 50 ml d'ammoniac méthanolique à 20% et chauffée pendant 5 heures à 120°C dans un autoclave. On concentre le mélange réactionnel à siccité et on fait recristalliser le résidu à partir d'eau chaude pour obtenir 0,32 g de N^2-(3-acétylphényl)-2,6-diaminonébularine sous forme de cristaux fondant à 142-143°C.

Exemples 16 à 20

Les composés (I) décrits ci-dessous dans le tableau 4 sont obtenus par la réaction et les procédés de purification identiques à ceux mis en évidance dans les exemples 13 à 15.



(I)

Tableau 2

Exemple No.	R^1	R^2	Formule moléculaire	Analyse élémentaire * C(%)	H(%)	N(%)	Point de fusion (°C)
16	-H	$-COCH_3$	$C_{18}H_{20}O_5N_6$	53,99 53,81	5,04 4,95	20,99 21,10	252-253
17	$-COCH_3$	$-OC_2H_5$	$C_{20}H_{24}O_6N_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	52,97 53,03	5,56 5,40	18,53 18,57	128-129
18	$-COC_3H_7$	-H	$C_{20}H_{24}O_5N_6$	56,06 55,79	5,65 5,44	19,62 19,25	204-205
19	$-OCH_3$	$-COCH_3$	$C_{19}H_{22}O_6N_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	51,93 52,06	5,27 5,24	19,12 19,24	225-226
20	-Cℓ	$-COCH_3$	$C_{18}H_{19}O_5N_6Cℓ$	49,71 49,53	4,40 4,19	19,33 19,57	194-195

* Valeur calculée dans chaque ligne supérieure, valeur trouvée dans chaque ligne inférieure.

Exemple 21

Dans 20 ml d'eau, on met en suspension 0,5 g de N^2-(4-acétylphényl)-2,6-diaminonébularine, qui a été dissoute complètement dans 2 ml de HCl-1N. On laisse la solution au repos dans le froid à la suite de quoi 0,6 g de chlorhydrate de 2-(4-acétylphényl)-2,6-diaminonébularine se sépare sous forme de fines aiguilles incolores fondant à 208-210°C (décomposition).

Analyse élémentaire	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
Calculé % ($C_{18}H_{20}O_5N_6$.HCl)	49,48	4,84	19,24	8,11
Trouvé %	49,12	4,97	18,96	8,02

Exemple 22

Pour le traitement des maladies ischémiques du coeur tel que l'insuffisance coronarienne, l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, etc., le composé (I) de la présente invention peut être administré dans les formes dosées suivantes.

1. Tablettes

(1)	N^2-(4-carbamoylphényl)-2,6-diaminonébularine	1 mg
(2)	Lactose	35 mg
(3)	Amidon de blé	150 mg
(4)	Cellulose microcristalline	30 mg
(5)	Stéarate de magnésium	5 mg
		221 mg par tablette

Les quantités entières de (1), (2) et (3), les 2/3 de (4) et la moitié de (5) sont mélangés et granulés. Aux granulés sont ajoutés les restes de (4) et (5) et l'ensemble de la composition est moulée par compression en une tablette.

2. Capsules

(1)	N^2-(3-acétylphényl)-2,6-diaminonébularine	1 mg
(2)	Lactose	100 mg
(3)	Cellulose microcristalline	70 mg

(4) Stéarate de magnésium 10 mg

181 mg

par capsule

Les quantités entières de (1), (2) et (3) et la moitié de (4) sont mélangées et granulées. Le reste de (4) est ajouté et la composition entière est scellée dans une capsule de gélatine.

3. Solution injectable

(1) Chlorhydrate de N^2-(4-éthylcarbamoylphényl)-2,6-diaminonébularine 0,1 mg

(2) Inositol 100 mg

(3) Alcool benzylique 20 mg

Les quantités entières de (1), (2) et (3) sont dissoutes dans une quantité suffisante d'eau distillée pour injection pour faire 2 ml et la solution est scellée dans un récipient de forme ampoule colorée en brun, lequel est ensuite purgé à l' aide d'azote gazeux. L'ensemble du procédé est réalisé aseptiquement.

Expérience

Des chiens pesant 7 à 12 kg sont anesthésiés à l'aide de pentobarbitale de sodium (30 mg/kg, voie intravéneuse) et, sous une respiration de soutien, une thoractomie gauche est réalisée au cinquième espace intercostal pour exposer le coeur. Un circuit sanguin extracorporel est établi entre l'artère fémorale et le circonflexe de l'artère coronaire gauche par l'intermédiaire d'un tube de polyéthylène. Le débit sanguin coronaire est mesuré à l'aided'un flux-mètre électromagnétique disposé le long du circuit extracorporel.

Le composé d'essai, sous forme d'une solution de 1 microgramme par ml dans une solution physiologique, est administré directement dans l'artère coronaire par l'intermédiaire du tube de polyéthylène à la dose de 0,1 µg/chien et le débit artériel coronaire est mesuré à 30 secondes, 1 minute, 2 minutes, 3 minutes et 5 minutes en suivant l'administration. Les résultats sont montrés dans le tableau 5. Les augmentations de pourcentage dans le débit artériel coronaire sont calculées

au moyen de l'équation suivante.

$$\frac{\text{Débit sanguin coronaire à chaque moment après dosage} - \text{débit sanguin coronaire avant dosage}}{\text{Débit sanguin coronaire avant dosage}} \times 100$$

= augmentation de pourcentage dans le débit sanguin coronaire.

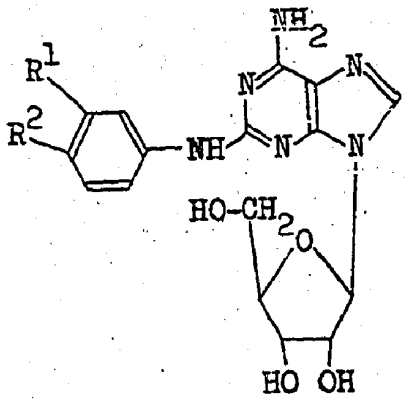
Tableau 5

Composé	Augmentation de pourcentage dans le débit sanguin coronaire après dosage				
	30 secondes	1 minute	2 minutes	3 minutes	5 minutes
N^2-(4-Carbamoylphényl)-2,6-diaminonébularine	199,0	70,3	17,0	2,0	-
N^2-(3-Carbamoylphényl)-2,6-diaminonébularine*	231,1	41,9	21,0	27,9	17,1
N^2-(4-Méthylcarbamoyl-phényl)-2,6-diaminoné-bularine	152,5	65,6	18,0	20,6	6,9
N^2-(4-Ethylcarbamoyl-phényl)-2,6-diaminoné-bularine	173,2	99,7	9,5	9,3	-
N^2-(4-n-Propylcarbamoyl-phényl)-2,6-diaminoné-bularine	237,8	127,3	9,2	19,2	9,1
N^2-(4-Diméthylcarbamoyl-phényl)-2,6-diaminone-bularine	295,7	142,9	20,7	7,2	0
N^2-(4-Cyclohexyl-carbamoylphényl)-2,6-diaminonébularine	237,2	191,5	68,6	27,2	3,6
N^2-(4-Acétylphényl)-2,6-diaminonébularine	269,5	201,5	47,5	17,1	7,6
N^2-(3-Acétylphényl)-2,6-diaminonébularine	295,0	85,9	36,7	32,5	18,4
N^2-(3-Propionylphényl)-2,6-diaminonebularine	284,2	115,0	73,5	58,6	35,9
N^2-(3-n-Butyrylphényl)-2,6-diaminonébularine	279,0	142,1	61,9	43,7	25,4
N^2-(4-Ethoxy-3-acétyl-phényl)-2,6-diamino-nébularine	277,8	127,9	61,1	41,8	26,3

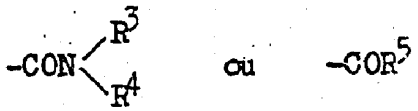
* 0,3 µg /chien.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule

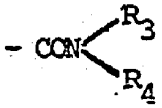


dans laquelle soit l'un des symboles R^1 et R^2 est un groupe de formule :



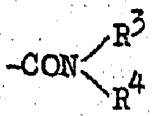
et l'autre est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alcoxy inférieur, R^3 étant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R^4 étant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cyclohexyle ou un groupe phényle et R^5 étant un groupe alkyle inférieur,
ou un sel d'addition acide de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'un des symboles R^1 et R^2 est le groupe de formule :



et l'autre est un atome d'hydrogène ou d'halogène.

3. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^2 est le groupe de formule :



et R^1 est un atome d'hydrogène.

4. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que chacun des symboles R^3 et R^4 est un groupe alkyle inférieur.

5. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'un des symboles R^1 et R^2 est le groupe de formule :

$$-COR^5$$

et l'autre est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupe alcoxy inférieur.

6. Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce que R^1 est le groupe de formule :

$$-COR^5$$

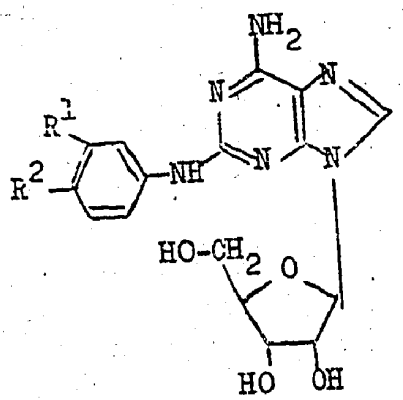
et R^2 est un atome d'hydrogène.

7. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le sel d'addition acide est un sel d'addition d'acide minéral.

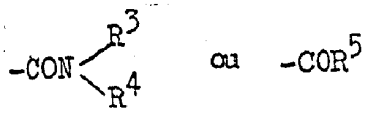
8. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est la N^2-(4-diméthylcarbamoylphényl)-2,6-diaminonébularine.

9. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est la N^2-(3-acétylphényl)-2,6-diaminonébularine.

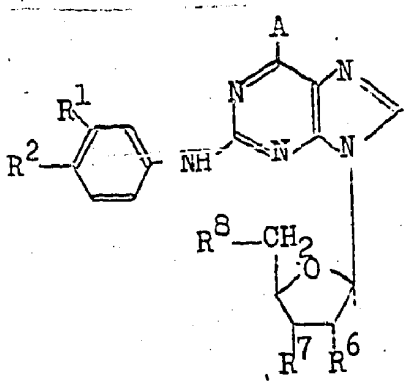
10. Procédé de production d'un composé de formule :



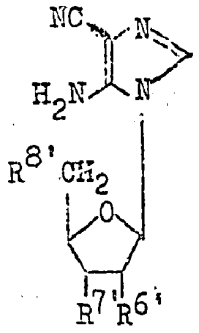
dans laquelle l'un des symboles R^1 et R^2 est un groupe de formule



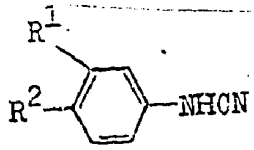
et l'autre est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alcoxy inférieur, R^3 étant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, R^4 étant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cyclohexyle ou un groupe phényle et R^5 étant un groupe alkyle inférieur,
ou un sel d'addition acide de celui-ci, procédé caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule



dans laquelle R^1 et R^2 ont respectivement les significations indiquées ci-dessus, R^6, R^7 et R^8, indépendamment les uns des autres, sont un groupe hydroxyle qui peut être protégé et A est un radical actif qui peut réagir avec l'ammoniac pour donner un groupe amino,
avec l'ammoniac, et si nécessaire, à soumettre le composé résultant à un traitement d'élimination du groupe de protection, ou bien à faire réagir un composé de formule

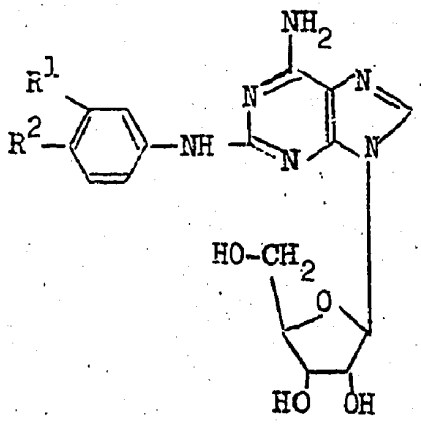


dans laquelle $R^{6'}$, $R^{7'}$ et $R^{8'}$, indépendamment les uns des autres, sont un groupe hydroxyle qui peut être protégé, avec un composé de formule :

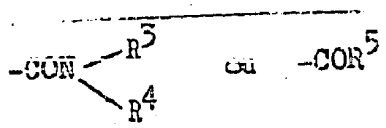


dans laquelle R^1 et R^2 ont respectivement les mêmes significations qu'indiquées ci-dessus et, si nécessaire, à soumettre le composé résultant à un traitement d'élimination du groupe de protection.

11. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient une quantité efficace d'un composé de formule



dans laquelle l'un des symboles R^1 et R^2 est un groupe de formule



et l'autre est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alcoxy, R^3 étant hydrogène ou alkyle inférieur, R^4 étant hydrogène ou alkyle inférieur, cyclohexyle ou phényle et R^5 étant un groupe alkyle inférieur, ou un sel d'addition acide de celui-ci et un support pharmaceutiquement acceptable, un véhicule ou un diluant de celui-ci.

12. 2,6-Diaminonébularines, leur préparation et leur utilisation, telles que decrites en dessus, notamment dans les exemples donnés.

BRUXELLES, le 16 Octobre 1979
P. Pon. de Société dite : TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD
P. Pon. du Bureau GEVERS

société anonyme