



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 889.137

Classif. Internat.: C 07 D / A 61 K

Mis en lecture le:

09-12-1981

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 9 juin 1981 à 15 h. 20*

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : G.D. SEARLE & CO.,
P.O. Box 1045, Skokie, Illinois, (Etats-Unis d'Amérique),*

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

*un brevet d'invention pour: Nouvelles adénosines N⁶-substituées utiles
comme médicaments antihypertenseurs, compositions
thérapeutiques et formes pharmaceutiques les contenant,
et leur procédé de préparation,*

*qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 9 juin 1980,
n° 157.625 et le 30 janvier 1981, n° 229.824 au nom de
R.E. L. Henderson, N.J. Malek, A.E. Moormann et B.S.
Pitzele dont elle est l'ayant cause.*

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 au 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 9 décembre 1981

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

000000

Case 2187-Belgium
B. 74 581 DS

DESCRIPTION

jointe à une demande de

BREVET BELGE

déposée par la société dite:

G.D. SEARLE & CO.

ayant pour objet: Nouvelles adénosines N⁶-substituées utiles
comme médicaments antihypertenseurs, compo-
sitions thérapeutiques et formes pharmaceu-
tiques les contenant, et leur procédé de
préparation

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Priorité de deux demandes de brevet déposées aux Etats-Unis
d'Amérique, le 9 juin 1980 sous le n° 157.625 et le 30
janvier 1981 sous le n° 229.824, toutes deux aux noms de
Richard E.L.HENDERSON, Nancy J. MALEK, Alan E. MOORMANN
et Barnett S. PITZELE

La présente invention concerne de nouvelles adénosines N⁶-substituées utiles comme médicaments antihypertenseurs ainsi que des compositions thérapeutiques et des formes pharmaceutiques les contenant.

5 Comme l'étiologie de la plupart des cas d'hypertension est inconnue, la recherche d'agents antihypertenseurs efficaces est dans une grande mesure empirique et on utilise actuellement diverses catégories d'agents pour traiter les hypertendus.

10 La recherche d'agents améliorés se poursuit car tous les agents antihypertenseurs efficaces ont des effets secondaires indésirables importants et il n'est pas rare qu'il soit nécessaire de changer ou de modifier périodiquement le traitement.

15 La substitution en N⁶ de l'adénosine a produit des composés ayant des activités très diverses, par exemple des activités de dilatation des coronaires, d'inhibition de l'agglutination des plaquettes sanguines, antihypercholestérolémiantes, antitumorales, antivirales, favorisant la croissance et antihypertensive.

20 L'invention concerne de nouvelles adénosines N⁶-substituées qui sont utiles comme agents antihypertenseurs. Ceci est surprenant en raison des utilités très variables et imprévisibles des adénosines N⁶-substituées.

L'invention concerne des adénosines N⁶-substituées qui sont utiles comme agents antihypertenseurs. Les composés de l'invention sont représentés par la formule I du tableau A ci-après. Plus
25 particulièrement l'invention concerne :
un composé de formule I

où R₁ représente :

- (a) un atome d'hydrogène ; ou
- (b) un radical alkyle comportant 1 à 6 atomes de carbone
30 inclusivement ;

R₂ représente :

- (a) un atome d'hydrogène ;
 - (b) un radical méthyl-4 [(amino-2 éthyl)thiométhyl]-5
imidazolyle ;
 - (c) un radical (heptaméthylène-iminyl)-2 éthyle ;
 - (d) un radical (N,N-diméthylamino)-4 phénéthyle ;
- 35

(e) un radical $-(CH_2)_n COOR_5$, où n est un nombre entier de 3 à 11 inclusivement ; et où R_5 représente :

(a) un atome d'hydrogène ; ou

(b) un radical alkyle comportant 1 à 20 atomes de carbone inclusivement,

sous réserve que, lorsque R_1 représente un atome d'hydrogène et n est égal à 5, R_5 ne peut pas représenter un atome d'hydrogène ;

(f) un radical (dihydro-10,11 5H-dibenzo[b,f]azépinyl-5)-3 propyle ;

ou R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote un cycle pipérazine de formule II (tableau A) où R_4 représente :

(a) un radical éthoxycarbone ; ou

(b) un radical alkyle comportant 1 à 6 atomes de carbone inclusivement ;

et leurs sels convenant en pharmacie.

On entend par radical alkyle comportant 1 à 6 atomes de carbone inclusivement, un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée comportant 1 à 6 atomes de carbone tel que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle et leurs isomères ramifiés.

On entend par "sels convenant en pharmacie" les sels d'addition d'acides non toxiques des composés de l'invention que l'on prépare généralement par réaction de la base libre avec un acide organique ou minéral approprié.

On peut citer comme exemples caractéristiques de sels, les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, bisulfates, acétates, oxalates, valérates, oléates, palmitates, stéarates, laurates, borates, benzoates, lactates, phosphates, tosylates, citrates, maléates, fumarates, succinates, tartrates, napsylates et similaires.

Les modes de réalisation préférés de l'invention vont maintenant être décrits.

Les composés de l'invention sont utiles comme agents antihypertenseurs lorsqu'on les administre par voie orale ou parentérale à des doses journalières de 1,5 à 100 mg/kg à des sujets hypertendus, de préférence en prises divisées.

De façon générale, on peut, pour préparer les composés de l'invention, faire réagir le chloro-6 purine-riboside de formule XI du tableau B ci-après avec un ω -amino-acide approprié ou un ester correspondant en présence d'une base dans l'eau ou un alcool de formule R_3OH , où R_3 peut ou non être identique à R_2 , à reflux, selon le schéma réactionnel du tableau B.

On peut administrer les composés de l'invention par voie orale ou parentérale. Dans le cas de l'administration orale, on administre les composés à des doses journalières de 15 à 100 mg/kg, de préférence de 20 à 50 mg/kg selon la réponse du sujet. Dans le cas de l'administration parentérale, par exemple par voie intraveineuse, intramusculaire, intrapéritonéale ou sous-cutanée, on administre les esters et les acides à des doses journalières de 1,5 à 50 mg/kg et de préférence de 5 à 20 mg/kg à des sujets hypertendus appartenant à la classe des mammifères.

On prépare les ω -amino-esters selon l'un ou l'autre de deux procédés généraux. Pour les esters des alcools les plus volatils (par exemple ceux bouillant en dessous de 200°C), on ajoute du chlorure de thionyle à l'alcool froid (bain-marie glacé) dans une atmosphère inerte sèche et on ajoute l'amino-acide approprié. Après chauffage à reflux, on concentre la solution à sec et on triture avec de l'éther éthylique pour obtenir l'ester d' ω -amino-acide sous forme d'un chlorhydrate.

Le second procédé utilisé pour les esters des alcools moins volatils, consiste à chauffer l'amino-acide et l'alcool approprié à reflux dans du toluène avec un excès d'acide p-toluène-sulfonique en utilisant un piège de Dean-Stark pour éliminer l'eau. Par refroidissement, l' ω -amino-ester précipite sous forme du tosylate.

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

Exemple 1

Préparation de la N⁶-(carboxy-4 butyl)adénosine.

On chauffe à reflux pendant 2 jours, un mélange de 15,0 g (52,3 mmol) de chloro-6 purine-riboside, 15,2 g (130 mmol) d'acide amino-5 pentanoïque et 11,1 g (59,9 mmol) de tributylamine dans 450 ml de propanol aqueux à 90%. On refroidit la solution à

environ 0°C et on recueille une première récolte de produit brut (9,1 g). On recueille une récolte additionnelle de 4,8 g par concentration du filtrat à environ la moitié de son volume d'origine. On filtre une solution des solides combinés dans l'éthanol aqueux chaud et on concentre par ébullition pour chasser la majeure partie de l'éthanol et laisser environ 75 ml d'une solution aqueuse. Par refroidissement, la solution forme un précipité blanc floconneux que l'on recueille, qu'on lave à l'eau et qu'on sèche pour obtenir 12,9 g (35,1 mmol) de N⁶-(carboxy-4 butyl)adénosine :

10 Analyse théorique pour C₁₅H₂₁N₅O₆ : C = 49,04 ; H = 5,76 ; N = 19,06%
trouvée : C = 48,79 ; H = 5,81 ; N = 18,66%.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire confirme la structure.

Exemple 2

15 Préparation de la N⁶-[(éthoxycarbonyl)-4 butyl]adénosine.

On chauffe à reflux pendant 18 heures un mélange de 10,0 g (34,9 mmol) de chloro-6 purine-ribose, 9,5 g (52,3 mmol) de chlorhydrate d'acido-5 pentanoate d'éthyle (préparé selon le procédé de l'exemple 7) et 18,0 g (97,1 mmol) de tributylamine dans 200 ml d'éthanol absolu puis on laisse refroidir à environ 0°C. On recueille le produit brut obtenu et on le lave avec de l'éthanol, on redissout dans 100 ml d'éthanol bouillant et on filtre. Par refroidissement, on recueille deux récoltes de N⁶-[(éthoxycarbonyl)-4 butyl]adénosine pesant au total 7,9 g (20,0 mmol) sous forme d'une poudre blanche floconneuse.

25 Analyse théorique pour C₁₇H₂₅N₅O₆ : C = 51,64 ; H = 6,37 ; N = 17,71%
trouvée : C = 51,41 ; H = 6,45 ; N = 17,68%.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire confirme l'identité du produit.

30 Exemple 3

Préparation de la N⁶-méthyl N⁶-(carboxy-3 propyl)adénosine.

On chauffe à reflux pendant 2 jours un mélange de 10,0 g (34,9 mmol) de chloro-6 purine-ribose, 11,0 g (71,6 mmol) de chlorhydrate de l'acide méthylamino-4 butanoïque et 20,0 g (108 mmol) de tributylamine dans 300 ml de propanol. On laisse la solution refroidir puis on concentre sous vide pour obtenir une

huile épaisse. On traite l'huile avec plusieurs portions d'éther éthylique pour éliminer la matière organique soluble. On cristallise deux récoltes de produit brut dans l'éthanol et on redissout dans 100 ml d'éthanol aqueux à 50%. On décolore la solution obtenue avec
 5 du charbon, on filtre et on réduit le volume à environ 30 ml par ébullition. Par refroidissement, on obtient 4,3 g (11,7 mmol) de N⁶-méthyl N⁶-(carboxy-3 propyl)adénosine sous forme d'un solide blanc floconneux.

Analyse théorique pour C₁₅H₂₁N₅O₆ : C = 49,04 ; H = 5,76 ; N = 19,06%
 10 trouvée : C = 48,91 ; H = 5,83 ; N = 18,67%.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire confirme l'identité du produit.

Exemple 4

Préparation de la N⁶-méthyl N⁶-[(éthoxycarbonyl)-3 propyl]adénosine.

15 On chauffe à reflux pendant 4 jours un mélange de 7,0 g (24,4 mmol) de chloro-6 purine-riboside, 6,0 g (33,0 mmol) de chlorhydrate de méthylamino-4 butanoate d'éthyle et 6,0 g (59,3 mmol) de triéthylamine dans 200 ml d'éthanol absolu. Par refroidissement le mélange fournit une première récolte de produit brut ; par concentra-
 20 tion du filtrat, on obtient une seconde récolte. On purifie les solides combinés par chromatographie sur colonne de gel de silice et on élue avec de l'acétone. Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient 4,9 g (12,4 mmol) de N⁶-méthyl N⁶-[(éthoxycarbonyl)-3 propyl]adénosine sous forme d'un solide blanc floconneux.

25 Analyse théorique pour C₁₇H₂₅N₅O₆ : C = 51,64 ; H = 6,37 ; N = 17,71%
 trouvée : C = 51,69 ; H = 6,41 ; N = 17,40%.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire confirme l'identité du produit.

Exemple 5

30 Préparation du chlorhydrate d'amino-5 pentanoate d'éthyle.

A 100 ml d'éthanol absolu agité sous une atmosphère d'azote sec et refroidi au bain-marie glacé, on ajoute 12,0 ml (167 mmol) de chlorure de thionyle puis 10,0 g (85,3 mmol) d'acide amino-5 pentanoïque. On chauffe le mélange à reflux pendant 18 heures,
 35 on refroidit et on concentre sous vide pour obtenir un solide collant. On triture l'ester brut avec 150 ml d'éther éthylique, on recueille

le solide blanc floconneux obtenu, on lave à fond avec de l'éther éthylique et on sèche sous vide sur hydroxyde de potassium pour obtenir 14,3 g (78,7 mmol) de chlorhydrate d'acido-5 pentanoate d'éthyle. Selon la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (dans le $(CD_3)_2SO$), l'ester est suffisamment pur pour être utilisé sans purification ultérieure.

Exemple 6

Préparation du tosylate de l'acido-5 pentanoate d'octadécyle.

On chauffe à reflux en utilisant un piège de Dean-Stark pour éliminer l'eau, un mélange de 5,05 g (43,1 mmol) d'acido-5 pentanoïque, 23,3 g (86,1 mmol) d'alcool stéarylique et 12,0 g (63,1 mmol) d'acido-p-toluènesulfonique monohydraté dans 200 ml de toluène. Après 90 minutes, on laisse la solution refroidir à 0°C pour obtenir un précipité gélatineux dense. On recueille l'ester brut, on le lave à fond avec du toluène, on triture avec de l'éther éthylique et on sèche sous vide pour obtenir 21,1 g (38,8 mmol) d'un produit blanc floconneux constitué de l'acido-5 pentanoate d'octadécyle sous forme du tosylate. Selon la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (dans le $(CD_3)_2SO$) l'ester est suffisamment pur pour être utilisé sans purification ultérieure.

Exemple 7

Préparation du chlorhydrate de l'acido méthylamino-5 pentanoïque.

On chauffe à reflux pendant 5,5 heures, un mélange de 75 g (0,66 mmol) de méthyl-1 pipéridinone-2 et 300 ml d'acido chlorhydrique 6N. On concentre ensuite la solution par distillation à environ 70 ml, on laisse refroidir et on concentre à sec sous vide. On sèche le solide blanc à fond pour obtenir un rendement quantitatif de chlorhydrate de l'acido méthylamino-5 pentanoïque de pureté analytique.

Analyse théorique pour $C_6H_{14}NO_2Cl$:

30 $C = 42,99$; $H = 8,42$; $N = 8,36$; $Cl = 21,15\%$

trouvée : $C = 42,72$; $H = 8,47$; $N = 8,34$; $Cl = 21,18\%$.

Dans les exemples 8 et 9, on suit les réactions par chromatographie en couche mince en utilisant un système solvant constitué de méthanol/chlorure de méthylène avec un système constant constitué d'hydroxyde d'ammonium à 0,1%. Le rapport du méthanol au chlorure de méthylène dépend de la polarité des matières de départ et des

produits. On maintient les réactions à reflux jusqu'à ce qu'en n'observe plus de changement par rapport à la chromatographie en couche mince précédente.

Exemple 8

- 5 N⁶-(méthyl-4 imidazolyl-5 méthylthio)-2 éthyl]adénosine (formule I du tableau A : R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un radical méthyl-4 [(amino-2 éthyl)thiométhyl]-5 imidazole).

On porte à reflux pendant une nuit dans 100 ml d'éthanol 5,0 g de chloro-6 purine-riboside (0,0179 mol), 4,6 g de méthyl-4
10 [(amino-2 éthyl)thiométhyl]-5 imidazole (0,019 mol) et 3,78 ml de triéthylamine (0,063 mol). On élimine ensuite 15 ml de solvant avec de l'azote. On sépare par filtration les cristaux formés et on lave à l'éthanol. On recristallise ensuite les cristaux dans l'éthanol et on lave à l'éther éthylique.

- 15 Analyse théorique pour C₁₇H₂₂N₇O₄ 1/4H₂O:
C = 48,04 ; H = 5,34 ; N = 23,07 ; S = 7,54%
trouvée : C = 48,31 ; H = 5,73 ; N = 22,67 ; S = 7,38%.

Exemple 9

- 20 (Ethyl-4 pipérazinyl-1)-6 purine-riboside (formule I' du tableau A : R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome d'azote un cycle pipérazine de formule II et R₃ représente un radical éthyle).

On porte à reflux dans 100 ml d'éthanol pendant 12 heures sous atmosphère d'azote, 5,0 g de chloro-6 purine-riboside (0,0174 mol),
2,28 g de N-éthylpipérazine (0,020 mol) et 2,12 g de triéthylamine
25 (0,021 mol). On chasse la moitié du solvant de la solution et on refroidit à la température ordinaire. On filtre les cristaux formés et on lave à l'éthanol pour obtenir 4,6 g de produit.

- Analyse théorique pour C₁₆H₂₄N₆O₄ 1/2H₂O :
C = 51,46 ; H = 6,75 ; N = 22,51%
30 trouvée : C = 51,70 ; H = 6,72 ; N = 22,12%.

La structure est confirmée par la résonance magnétique nucléaire.

- Pour chromatographier les composés des exemples 10 à 13, on les dissout dans l'éthanol (dans le méthanol dans le cas de
35 l'exemple 10), on ajoute un poids équivalent de gel de silice et on évapore l'éthanol ou le méthanol sous un courant d'azote. On place

chaque résidu sur une colonne et on élue avec un mélange méthanol/chlorure de méthylène et un système constant constitué d'hydroxyde d'ammonium à 0,1%. On élève le rapport du méthanol au chlorure de méthylène d'une concentration typique de départ de 1 à 5% de méthanol/chlorure de méthylène, hydroxyde d'ammonium 0,1%, par portions de 2% à 5% selon l'avancement de la chromatographie sur colonne que l'on suit par chromatographie en couche mince.

Exemple 10

10 [(Ethoxycarbonyl)-4 pipérazinyl-1]-6 purine-riboside (formule I du tableau A : R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome d'azote un cycle pipérazine de formule II ; R₃ représente un radical éthoxycarbonyle).

On porte à reflux dans 100 ml d'éthanol pendant 12 heures sous atmosphère d'azote, 5,0 g de chloro-6 purine-riboside (0,0174 mol), 3,16 g de N-pipérazinecarboxylate d'éthyle (0,020 mol) et 2,12 g de triéthylamine. On filtre le solide cristallin formé et on le lave avec de l'éthanol puis on le sèche en s'aidant du vide pour obtenir 6,5 g de produit. On chromatographie les cristaux (30% de méthanol/CH₂Cl₂, NH₄O_H 1%) pour obtenir 5,5 g de produit.

20 Analyse théorique pour C₁₇H₂₄N₆O₆ : C = 49,99 ; H = 5,92 ; N = 20,57%
trouvée : C = 49,89 ; H = 5,93 ; N = 20,28%.

La structure est confirmée par la résonance magnétique nucléaire.

Exemple 11

25 N⁶-[(heptaméthylène-iminyl)-2 éthyl]adénosine (formule I du tableau A où R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un radical heptaméthylène-iminyl-2 éthyle).

On porte à reflux dans 100 ml d'éthanol pendant une nuit sous atmosphère d'azote, 5,0 g de chloro-6 purine-riboside (0,0174 mol), 3,26 g de N-[(heptaméthylène-iminyl)-2 éthyl]amine (0,0209 mol) et 3,87 g (5 ml) de tributylamine. On évapore ensuite le solvant avec de l'azote, on chromatographie le produit brut puis on cristallise dans l'éthanol. On sépare le produit par filtration, on lave à l'éther éthylique, on sèche en s'aidant du vide puis on sèche à 100°C pendant une heure. Le rendement est de 4,1 g.

35 Analyse théorique pour C₁₉H₃₀N₆O₄ 1/4H₂O :
C = 55,52 ; H = 7,48 ; N = 20,45%
trouvée : C = 55,59 ; H = 7,54 ; N = 20,63%.

Exemple 12

N⁶-[(dihydro-10,11 5H-dibenzo[b,f]azépinyl-5)-3 propyl] N⁶-méthyl-
adénosine (formule I ou tableau A : R₁ représente un radical méthyle,
R₂ représente le radical (dihydro-10,11 5H-dibenzo[b,f]azépinyl-5)-3
propyle).

5 On porte à reflux dans 100 ml d'éthanol pendant une nuit 4,6 g de chloro-6 purine-riboside (0,0165 mol), 5,0 g de chlorhydrate de désipramine (0,0165 mol) et 4,8 ml de triéthylamine (0,034 mol). On chromatographie le produit brut, on met le produit solide purifié
10 en suspension dans l'éther éthylique et on filtre, on lave avec de l'éther éthylique et on sèche en s'aidant du vide pour obtenir 7,2 g de produit.

Analyse théorique pour C₂₈H₃₂N₆O₄ : C = 65,10 ; H = 6,24 ; N = 16,27%
trouvée : C = 65,01 ; H = 6,03 ; N = 16,73%.

15 Le spectre de résonance magnétique nucléaire confirme la structure.

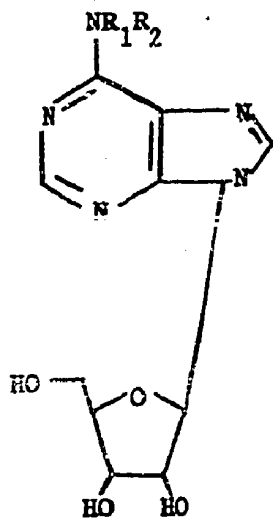
Exemple 13

N⁶-[(N,N-diméthylamino)-4 phénéthyl]adénosine (formule I du tableau A :
R₁ représente un atome d'hydrogène ; R₂ représente le radical (N,N-
20 diméthylamino)-4 phénéthyle).

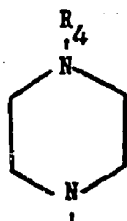
On porte à reflux pendant une nuit dans 100 ml d'éthanol 5,0 g de chloro-6 purine-riboside (0,017 mol), 4,5 g de (N,N-diméthylamino)-4 phénéthylamine (0,019 mol) et 8,7 ml de triéthylamine. On chasse le solvant et on purifie le produit par chromatographie sur colonne. On cristallise le produit dans le méthanol et
25 on sèche en s'aidant du vide pour obtenir 2,1 g de produit.

Analyse théorique pour C₂₀H₂₆N₆O₄ H₂O :
C = 55,54 ; H = 6,52 ; N = 19,43%
trouvée : C = 55,64 ; H = 6,13 ; N = 19,17%.

30 Bien entendu, diverses modifications peuvent être apportées par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemples non limitatifs sans sortir du cadre de l'invention.

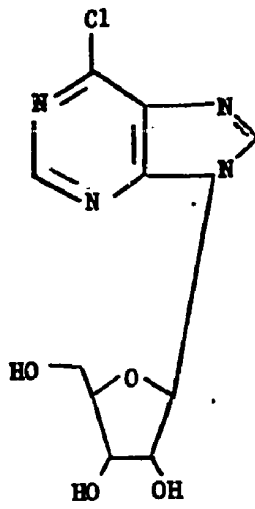
TABLEAU A

I



II

T A B L E A U B



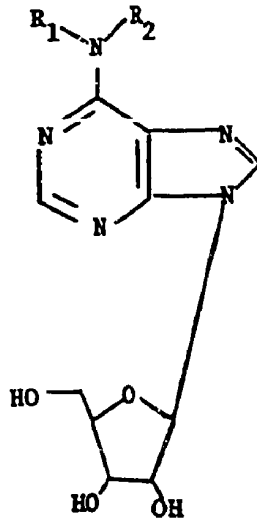
XI



$R_3 OH$ à reflux

$Et_3 N$ ou $BU_3 N$

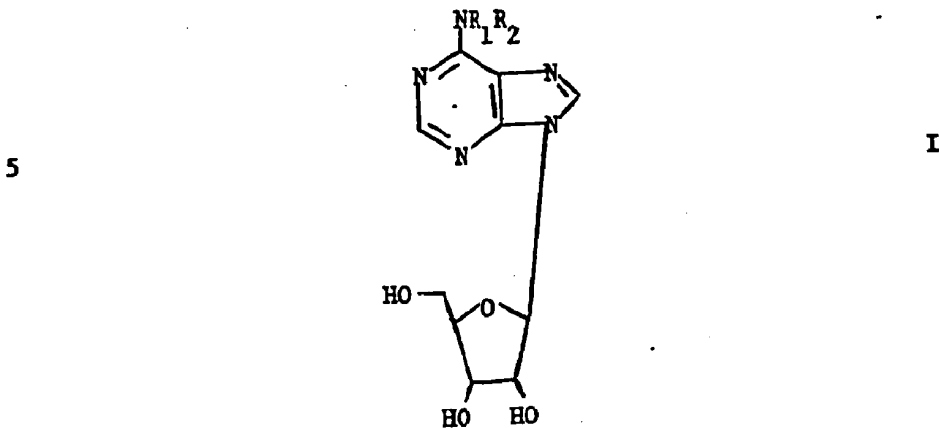
XII



XIII

REVENDICATIONS

1. Composé caractérisé en ce qu'il répond à la formule I



où R₁ représente :

- 10 (a) un atome d'hydrogène ; ou
 (b) un radical alkyle comportant 1 à 6 atomes de carbone inclusivement ;

R₂ représente :

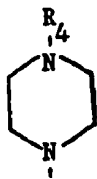
- 15 (a) un atome d'hydrogène ;
 (b) un radical méthyl-4 [(amino-2 éthyl)thiométhyl]-5 imidazolyle ;
 (c) un radical (heptaméthylène-iminyl)-2 éthyle ;
 (d) un radical (N,N-diméthylamino)-4 phénéthyle ;
 (e) un radical -(CH₂)_n COOR₅ où n est un nombre entier de 3 à 11 inclusivement ; R₅ représente :

- 20 (a) un atome d'hydrogène ; ou
 (b) un radical alkyle comportant 1 à 20 atomes de carbone inclusivement

sous réserve que, lorsque R₁ représente un atome d'hydrogène et n est égal à 5, R₅ ne peut pas représenter un atome d'hydrogène ;

- 25 (f) un radical (dihydro-10,11 5H-dibenzo[b,f]azépinyl-5)-3 propyle,

ou R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome d'azote un cycle pipérazine de formule II



II

où R₄ représente :

- 5 (a) un radical éthoxycarboyle ; ou
(b) un radical alkyle comportant 1 à 6 atomes de carbone inclusivement ;
et leurs sels convenant en pharmacie.
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₁ représente un atome d'hydrogène.
- 10 3. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il consiste en la N⁶-[(méthyl-4 imidazolyl-5 méthylthio)-2 éthyl]-adénosine, la N⁶-[(N,N-diméthylamino)-4 phénéthyl]adénosine ou la N⁶-[(heptaméthylène-iminyl)-2 éthyl]adénosine.
- 15 4. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R₂ représente -(CH₂)_n COOR₅ et R₅ représente un radical alkyle comportant 1 à 20 atomes de carbone inclusivement.
5. Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il consiste en la N⁶-[(éthoxycarboyle)-4 butyl]adénosine.
- 20 6. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R₂ représente -(CH₂)_n COOR₅ et R₅ représente un atome d'hydrogène, sous réserve que, lorsque n n'est pas égal à 5, R₁ ne représente pas un atome d'hydrogène.
7. Composé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il consiste en la N⁶-(carboxy-4 butyl)adénosine.
- 25 8. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₁ représente un radical alkyle comportant 1 à 6 atomes de carbone inclusivement.
9. Composé selon la revendication 8, caractérisé en ce que R₁ représente un radical méthyle.
- 30 10. Composé selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il consiste en la N⁶-[(dihydro-10,11 5H-dibenzo[b,f]azépinyl-5)-3 propyl] N⁶-méthyladénosine.

11. Composé selon la revendication 8, caractérisé en ce que R_2 représente $-(CH_2)_n COOR_5$ et R_5 représente un atome d'hydrogène.
12. Composé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'il consiste en la N^6 -méthyl N^6 -(carboxy-3 propyl)adénosine.
- 5 13. Composé selon la revendication 8, caractérisé en ce que R_2 représente $-(CH_2)_n COOR_5$ et R_5 représente un radical alkyle comportant 1 à 20 atomes de carbone inclusivement.
14. Composé selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il consiste en la N^6 -[(éthoxycarbonyl)propyl]adénosine.
- 10 15. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote un cycle pipérazine de formule II.
16. Composé selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'il consiste en le [(éthoxycarbonyl)-4 pipérazinyl-1]-6 purine-ribose ou la [(éthyl pipéridinyl-1)-4 pipérazinyl-1]-6 purine-riboside.
- 15 17. Nouveaux médicaments utiles notamment comme antihypertenseurs, caractérisés en ce qu'ils consistent en un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes.
18. Compositions thérapeutiques caractérisées en ce qu'elles renferment comme ingrédient actif l'un au moins des médicaments selon la revendication 17.
19. Formes pharmaceutiques d'administration par voie orale des compositions thérapeutiques selon la revendication 18, caractérisées en ce que la dose journalière d'administration de l'ingrédient
- 25 actif est comprise entre 15 et 100 mg/kg et mieux entre 20 et 50 mg/kg de poids corporel.
20. Formes pharmaceutiques d'administration par voie parentérale des compositions thérapeutiques selon la revendication 18, caractérisées en ce que la dose journalière d'administration de l'ingrédient actif est comprise entre 1,5 et 50 mg/kg et mieux entre 5
- 30 et 20 mg/kg de poids corporel.
21. Procédé de préparation des composés de formule I, caractérisé en ce que l'on fait réagir le chloro-6 purine-riboside de formule

