

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

N° 80 14948

Se référant : au brevet d'invention n° 77 39793 du 30 décembre 1977.

(54)

Composés de la ptéridine et leur application en tant que matières thérapeutiquement actives dans des préparations pharmaceutiques.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 475/08; A 61 K 31/505.

(22)

Date de dépôt..... 4 juillet 1980.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 1 du 8-1-1982.

(71)

Déposant : Société dite : ROHM PHARMA GMBH, résidant en RFA.

(72)

Invention de : Heinrich Knauf, Ernst Mutschler et Karl-Dieter Voelger.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

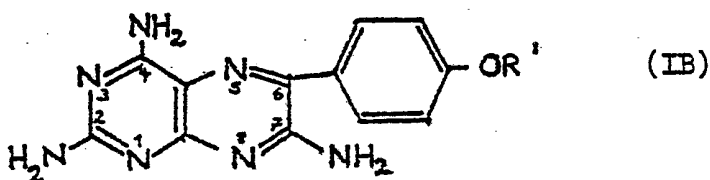
(74)

Mandataire : Office Blétry,
2, bd de Strasbourg, 75010 Paris.

Certificat(s) d'addition antérieur(s) : 1^{er}, n° 80 03308.

Le brevet principal a pour objet des composés de la ptéridine ainsi que leur application en tant que matières thérapeutiquement actives dans des préparations pharmaceutiques ayant, en particulier, une action diurétique, antihypertensive et

Ces composés répondent à la formule générale IB suivante



dans laquelle R' est mis :

- pour un radical $-(\text{CH})_{\text{m}}-\text{CH}_2-(\text{Q})_{\text{p}}-\text{R}_1$, R_1 représentant un hydro-

gène, un groupe méthyle ou éthyle, R_2 représentant un groupe OH, un hydrogène ou un groupe alcoyle à 1-4 atomes de carbone, Q représentant un oxygène, un soufre ou un radical $-\text{NR}_3$ dans lequel R_3 a les mêmes significations que R_1 , ou Q formant avec

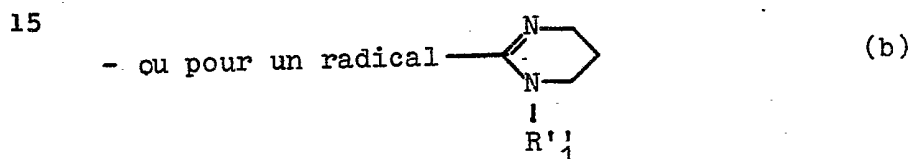
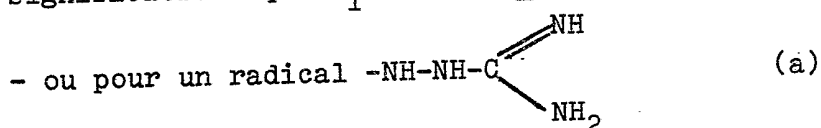
le radical R_1 un ion ammonium $\left[\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \oplus \text{N}-\text{R}_1 \\ \text{R}_3 \end{array} \right] \ominus \text{Z}'$, Z étant un anion

acceptable pharmacologiquement, et m a la valeur 0, 1, 2 ou 3 et p a la valeur 0 ou 1 ;

- ou pour un radical $-(\text{CH}_2)_{\text{n}}-\text{CY}$ dans lequel n a la valeur 0, 1, 2, 3 ou 4 et Y est mis pour un groupe OH ou un sel acceptable pharmacologiquement qui en dérive ou pour un groupe $-\text{NR}_4\text{R}_5$, dans lequel R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène ou un radical alcoyle à 1-4 atomes

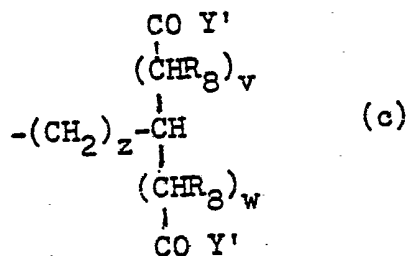
de carbone éventuellement ramifié, ou pour un radical $-(O)_r-R_6$ dans lequel R_6 est mis pour un radical alcoyle à 1-6 atomes de carbone ;

- 5 - ou pour un radical $-(CH_2)_q-R_7$ dans lequel q a la valeur 0, 1 ou 2 et R_7 représente un radical morpholinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle ou pipérazinyle, qui peuvent être fixés sur un atome de carbone ou sur un atome d'azote, pourvu, dans ce dernier cas, que q n'ait pas en même temps la valeur 0 ; et leurs composés ammoniques, formés d'après la formule par ad-
- 10 dition d'un composé R'_1Z' dans lequel R'_1 et Z' ont les mêmes significations que R_1 et Z et r a la valeur 0 ou 1 ;



dans lequel R''_1 a les mêmes significations que R_1 ;

20 ou pour un radical



dans lequel Y' a la même signification que Y , R_8 représente un hydrogène ou un groupe OH, v , w et z ont la valeur 0, 1 ou 2 ;

- 30 - ou pour un radical $O \quad O$ dans lequel s a la valeur 0, 1, 2 ou 3 et R'_8 et Y'' ont les mêmes significations que R_8 et Y respectivement ;
- $$-C-(CHR'_8)_s-CY''$$

- 35 - ou pour un radical $-P \begin{array}{l} \nearrow O \\ \nearrow OM \\ \searrow OM \end{array}$ dans lequel M représente un hydro-

gène ou un cation acceptable physiologiquement, ou représente un groupe R'', R'' étant mis pour un radical -CH₂-OAr, dans lequel Ar représente un radical phényle éventuellement substitué par un chlore, ou pour un radical R₉, R₉ représentant un radical alcoyle à 1-3 atomes de carbone, éventuellement substitué par un chlore.

La présente addition a pour objets des composés particuliers couverts par la formule susindiquée IB, tous ces composés étant des produits chimiques nouveaux, et elle a également pour objet l'application de ces composés nouveaux en tant que matières thérapeutiquement actives dans des préparations pharmaceutiques, ces composés ayant les propriétés pharmacologiques indiquées dans le brevet principal, la même supériorité par rapport au triamterène, les mêmes modes d'administration, les mêmes doses actives et les mêmes formes pharmaceutiques, ainsi que les mêmes applications thérapeutiques (notamment traitement des œdèmes et des maladies du cœur et des coronaires).

Les nouveaux composés présentement considérés sont mentionnés et leur préparation est décrite dans les exemples suivants.

EXEMPLE 1

Préparation de la 2, 4, 7-triamino-6- / 4-(β-diméthylamino-éthoxy)-phényl 7-ptéridine

On dissout sous agitation 0,3 mole de sodium métanique dans 150 ml de 2-éthoxyéthanol. On ajoute sous agitation 3,1 g (0,013 mole) de 4-(β-diméthylamino-éthoxy)-phénylacétonitrile sous forme du chlorhydrate, puis on y ajoute 1,45 g (0,01 mole) de 2,4,6 triamino-5-nitroso-pyrimidine. Après avoir agité pendant 48 heures à 60°-65°C, à l'abri de l'humidité, on centrifuge le mélange alors qu'il est encore chaud. On ajoute de l'éther de pétrole à la solution obtenue, jusqu'à ce qu'elle devienne trouble. On maintient la solution réfrigérée pour achever la précipitation. On sépare le précipité par filtration. On peut faire recristalliser le précipité dans le n-butanol.

On obtient le composé mentionné dans le titre sous forme de cristaux jaunes fondant à 278°-280°C (avec décomposition).

Chromatographie en couche mince dans le solvant méthanol/chloroforme/ammoniaque concentrée (4:4:1 v/v) sur plaques à couche mince de gel de silice : R_f = 0,47.

EXEMPLE 2Préparation de la 2,4,7-triamino-6- β -(β -N-pipéridinyléthoxy)-phényl 7-ptéridine

5 On peut préparer ce composé d'une façon analogue à celle décrite dans l'Exemple 1, en utilisant le p-(β -N-pipéridinyléthoxy)-phénylacétonitrile. Chromatographie en couche mince dans le même solvant que dans l'Exemple 1 : $R_f = 0,64$. Rendement : 79 %.

EXEMPLE 3Préparation de la 2,4,7-triamino-6- β -(β -N-morpholinyléthoxy)-phényl 7-ptéridine

15 On peut préparer ce composé d'une façon analogue à celle décrite dans l'Exemple 1, en utilisant le p-(β -N-morpholinyléthoxy)-phénylacétonitrile. Chromatographie en couche mince dans le système chloroforme/méthanol/ammoniaque concentrée (60:40:0,5 v/v) sur plaques à couche mince de gel de silice. Durée de l'essai environ 90 mn : $R_f = 0,92$. Rendement : 79 %.

EXEMPLE 4Préparation de la 2,4,7-triamino-6- β -(β -N-pipérazinyléthoxy)-phényl 7-ptéridine

25 On peut préparer ce composé d'une façon analogue à celle décrite dans l'Exemple 1, en utilisant le p-(β -N-pipérazinyléthoxy)-phénylacétonitrile. Chromatographie en couche mince dans le même système de solvants que dans l'Exemple 3. $R_f = 0,97$.

EXEMPLE 5

30 Préparation de la 2,4,7-triamino-6- β -(β -N-pyrrolidinyléthoxy)-phényl 7-ptéridine.

On peut préparer ce composé d'une manière analogue à celle décrite dans l'Exemple 1, en utilisant le p-(β -N-pyrrolidinyléthoxy)-phénylacétonitrile. Chromatographie en couche mince dans le même système de solvants que dans l'Exemple 3. $R_f = 0,71$. Rendement : 56 %.

EXEMPLE 6Préparation de la 2,4,7-triamino-6- β -(β -diisopropylaminoéthoxy)-phényl 7-ptéridine

On peut préparer ce composé d'une manière analogue à celle décrite dans l'Exemple 1, en utilisant le p-(β-N-diisopropylamino-éthoxy)-phénylacétonitrile. Chromatographie en couche mince dans le même système de solvants que dans l'Exemple 3. $R_f = 0,89$. Rendement : 75 %.

EXEMPLE 7Préparation de la 2,4,7-triamino-6-/4-(β-aminoéthoxy)-phényl 7-ptéridine

On peut préparer ce composé d'une manière analogue à celle décrite dans l'Exemple 1, en utilisant le p-(β-aminoéthoxy)-phénylacétonitrile. Chromatographie en couche mince dans le même système de solvants que dans l'Exemple 3.
 $R_f = 0,29$.

EXEMPLE 8Préparation de la 2,4,7-triamino-6-/4-(β-méthylaminoéthoxy)-phényl 7-ptéridine

On peut préparer ce composé d'une manière analogue à celle décrite dans l'Exemple 1, en utilisant le p-(β-méthylaminoéthoxy)-phénylacétonitrile. Chromatographie en couche mince dans le même système de solvants que dans l'Exemple 3.
 $R_f = 0,53$.

EXEMPLE 9

Préparation de l'iodure de triméthylammonium du composé de l'Exemple 1, en utilisant l'iodure de méthyle pour la quaternisation. Chromatographie en couche mince dans le système de solvants acétate d'éthyle/acide formique/eau (8 : 4 : 2 v/v) sur plaques à couche mince de gel de silice 60 ; durée de l'essai : 120 mn. $R_f = 0,64$.

EXEMPLE 10Préparation de phénylacétonitriles de formule III ci-dessous

La préparation de ces composés est illustrée en référence à la préparation de composés basiques tels que le p-(β-amino-éthoxy)-phénylacétonitrile.

On ajoute 0,05 mole de β -chloréthylamine, de préférence sous forme d'un sel tel que le chlorhydrate, et 0,1 mole de carbonate de potassium sec à 0,04 mole de p-hydroxyphénylacétonitrile dans 200 ml d'acétone sèche. On agite le mélange à 40°-45°C pendant 24 h et pendant encore 2 h à environ la température d'ébullition. L'acétone est chassée par évaporation. On dissout le résidu dans 100 ml d'eau et on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à ce qu'un pH de 1-2 soit atteint. On soumet la solution à une extraction au moyen de trois portions de 100 ml d'éther. L'extrait étheré contient du phénol n'ayant pas réagi, que l'on peut recycler.

On ajoute une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium environ 8N à la solution aqueuse ayant subi l'extraction jusqu'à ce qu'un pH d'environ 12 soit atteint.

On soumet encore la solution à une extraction au moyen d'une portion d'éther. L'extrait étheré est séché sur carbonate de sodium. On précipite le sel du nitrile basique en faisant passer de l'acide chlorhydrique sec dans la solution.

Les substances cristallines peuvent être recristallisées, par exemple dans le mélange éthanol/acétate d'éthyle.

En opérant de cette manière ou encore en utilisant le procédé décrit dans l'Exemple 11, on peut obtenir les composés suivants de la formule III :

p-(β -diméthylamino-éthoxy)-phénylacétonitrile et son chlorhydrate

p-(β -N-pipéridinyl-éthoxy)-phénylacétonitrile et son chlorhydrate

p-(β -N-morpholinyl-éthoxy)-phénylacétonitrile et son chlorhydrate

p-(β -N-pipérazinyl-éthoxy)-phénylacétonitrile et son chlorhydrate

p-(β -N-pyrrolidinyl-éthoxy)-phénylacétonitrile et son chlorhydrate

p-(β -diisopropylamino-éthoxy)-phénylacétonitrile et son chlorhydrate.

EXEMPLE 11

Préparation du p-(β -méthylamino-éthoxy)-phénylacétonitrile

On dissout 30 g de méthylamine (gazeuse) dans 300 ml de méthanol. On ajoute 15 g de p-(β -bromo-éthoxy)-phénylacétonitrile et on agite le mélange pendant 120 h à la température ambiante. Ensuite, on sépare le méthanol par évaporation, on acidifie

le mélange en utilisant HCl et on le soumet deux fois à une extraction au moyen d'éther. On rend alcaline la phase aqueuse avec de l'hydroxyde de sodium dilué. On soumet deux fois à une extraction la solution alcaline au moyen d'éther diéthylique.

- 5 On combine les extraits étherés et on les sèche sur carbonate de sodium pendant 12 h. On précipite le sel-chlorhydrate avec de l'éther sec saturé de HCl gazeux. On peut faire recristalliser les cristaux obtenus dans le mélange acétate d'éthyle/éthanol. Rendement : 9,2 g (65 %) par rapport au p-bromoéthoxyphénylacétonitrile.

EXEMPLE 12

Préparation du p-(β -bromo-éthoxy)-phénylacétonitrile

- On chauffe au reflux 15,9 g de p-hydroxyphénylacétonitrile, 60 g de carbonate de potassium sec et 100 cm³ de 1,2-dibromo-éthane dans 400 ml d'éthylméthylcétone. On filtre le mélange alors qu'il est encore chaud. On lave plusieurs fois le résidu avec de l'acétone chaude. On évapore jusqu'à siccité le filtrat combiné avec les liqueurs de lavage dans un évaporateur rotatif et on fait recristalliser dans l'éther diisopropylique. Rendement : 25 g (87 %) par rapport au o-hydroxyphénylacétonitrile.

EXEMPLE 13

Préparation du p-(β -amino-éthoxy)-phénylacétonitrile

- On agite magnétiquement pendant 5 h à 145°C 18 g de p-(β -bromo-éthoxy)-phénylacétonitrile additionnés de 12 g de sel de potassium de phtalimide et de 20 g d'acétamide. Après refroidissement, le mélange est trituré avec 20 cm³ d'eau froide et il est filtré. Le résidu est recristallisé avec du charbon de bois dans le mélange méthanol/acétone. Rendement : 19,8 g (96,9 %).

- On traite 15,3 g du composé de phtalimide ainsi obtenu avec 3,3 g d'une solution à 80 % d'hydrate d'hydrazine dans 200 cm³ d'éthanol, tout en chauffant, jusqu'à formation d'un précipité. On ajoute ensuite 35 ml d'acide chlorhydrique concentré et on fait chauffer le mélange à reflux pendant 10 mn. L'éthanol est ainsi séparé par ébullition, le résidu est dissous dans l'acide chlorhydrique dilué et est filtré. On soumet

la solution ainsi formée à une extraction au moyen de deux portions d'éther. On alcalinise la solution avec de l'hydroxyde de sodium et on la soumet à nouveau à une extraction avec deux portions d'éther. On sèche les extraits éthérés

- 5 combinés sur carbonate de sodium. On précipite le chlorhydrate du composé indiqué dans le titre ci-dessus avec de l'acide chlorhydrique gazeux sec dans de l'éther. Recristallisation dans le mélange éthanol/acétate d'éthyle. Rendement : 9 g (84,6 %).

10 EXEMPLE 14

Préparation du trifluoro-acétate de 2,4,7-triamino-6-(p-pivaloylphényl)-ptéridine

- On acyle une solution d'hydroxytriamtérène (0,016 mole) dans de l'acide trifluoro-acétique avec du chlorure de triméthylacétyle (0,02 mole) à la température ambiante pendant
15 60 heures. Après élimination du solvant et lavage avec de l'acétonitrile, on obtient avec un rendement de 50 % un solide fondant à 281°-284°C. On peut débarrasser le composé de l'acide trifluoro-acétique de façon connue en soi.

20 EXEMPLE 15

Préparation de la 2,4,7-triamino-6-(p-propoxy-carbonyl-oxyphényl)-ptéridine

- On dissout de l'hydroxytriamtérène (0,0186 mole) dans du diméthylformamide chaud et on le traite avec de la triéthyl-
25 amine (0,0376 mole) à 35°C, puis avec du chloroformiate de propyle (0,0376 mole) à 10°C, après quoi on agite à la température ambiante pendant 3 jours, pour obtenir avec un rendement de 71 % une substance fondant à 302-308°C après lavage à l'eau.

- Conformément aux Exemples ci-dessus, on peut préparer
30 les composés suivants de la formule générale I (Exemples 16-18). Les R_f indiqués sont obtenus en utilisant la chromatographie en couche mince sur plaques à couche mince de silice, dans le système de solvants chloroforme/méthanol/acide acétique glacial (60 : 40 : 1 v/v).

Exemple	R' dans la formule IB	R _f	Rendement (%)
16	$-(\text{CH}_2)_2 \text{COOH}$	0,55	61,5
17	$-(\text{CH}_2)_3 \text{COOH}$	0,68	55,0
18	$-(\text{CH}_2)_4 \text{COOH}$	0,80	49,0

REVENDICATIONS

1.- A titre de composé de la ptéridine de la formule générale
IB suivant la revendication 1 du brevet principal, la 2,4,7-
triamino-6- $\text{--}\overline{\text{4--}}(\beta\text{-diméthylamino-éthoxy})\text{-phényl--}\overline{\text{7--}}$ ptéridine.

2.- A titre de composé de la ptéridine de la formule générale
5 IB suivant la revendication 1 du brevet principal, la 2,4,7-
triamino-6- $\text{--}\overline{\text{4--}}(\beta\text{-N-pipéridinyléthoxy})\text{-phényl--}\overline{\text{7--}}$ ptéridine.

3.- A titre de composé de la ptéridine de la formule générale
IB suivant la revendication 1 du brevet principal, la 2,4,7-
triamino-6- $\text{--}\overline{\text{4--}}(\beta\text{-N-morpholinyléthoxy})\text{-phényl--}\overline{\text{7--}}$ ptéridine.

10 4.- A titre de composé de la ptéridine de la formule générale
IB suivant la revendication 1 du brevet principal, la 2,4,7-
triamino-6- $\text{--}\overline{\text{4--}}(\beta\text{-N-pipérazinyléthoxy})\text{-phényl--}\overline{\text{7--}}$ ptéridine.

5.- A titre de composé de la ptéridine de la formule générale
IB suivant la revendication 1 du brevet principal, la 2,4,7-
15 triamino-6- $\text{--}\overline{\text{4--}}(\beta\text{-N-pyrrolidinyléthoxy})\text{-phényl--}\overline{\text{7--}}$ ptéridine.

6.- A titre de composé de la ptéridine de la formule générale
IB suivant la revendication 1 du brevet principal, la 2,4,7-
triamino-6- $\text{--}\overline{\text{4--}}(\beta\text{-diisopropylamino-éthoxy})\text{-phényl--}\overline{\text{7--}}$ ptéridine.

7.- A titre de composé de la ptéridine de la formule générale
20 IB suivant la revendication 1 du brevet principal, la 2,4,7-
triamino-6- $\text{--}\overline{\text{4--}}(\beta\text{-aminoéthoxy})\text{-phényl--}\overline{\text{7--}}$ ptéridine.

8.- A titre de composé de la ptéridine de la formule générale
IB suivant la revendication 1 du brevet principal, la 2,4,7-
triamino-6- $\text{--}\overline{\text{4--}}(\beta\text{-méthylamino-éthoxy})\text{-phényl--}\overline{\text{7--}}$ ptéridine.

25 9.- A titre de composé de la ptéridine de la formule générale
IB suivant la revendication 1 du brevet principal, l'iodure
de triméthylammonium de la 2,4,7-triamino-6- $\text{--}\overline{\text{4--}}(\beta\text{-diméthylamino-éthoxy})\text{-phényl--}\overline{\text{7--}}$ ptéridine.

10.- A titre de composé de la ptéridine de la formule générale IB suivant la revendication 1 du brevet principal, le tri-fluoro-acétate de 2,4,7-triamino-6-(p-pivaloylphényl)-ptéridine.

11.- A titre de composé de la ptéridine de la formule générale IB suivant la revendication 1 du brevet principal, la
5 2,4,7-triamino-6-(p-propoxycarbonyl-oxyphényl)-ptéridine.

12.- Application des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, en tant que matières thérapeutiquement actives dans des préparations pharmaceutiques, ayant en parti-
10 culier une action diurétique, antihypertensive et cardiaque.