

Brevet N° **82694**
 du **6 août 1980**
 Titre délivré : **2.4.11.1**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Industrielle
 LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: **BRISTOL-MYERS COMPANY, 345 Park Avenue,** (1)
 à **NEW-YORK, N.Y. 10022, Etats-Unis d'Amérique,** représentée
 par **Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de man-** (2)
 dataire

dépose ce **six août 1980 quatre-vingt** (3)
 à **15** heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"Nouveaux composés de purine, leur procédé de production et (4)
composition pharmaceutique les contenant".

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
voir au verso (5)

2. la délégation de pouvoir, datée de **NEW-YORK** le **1er août 1980**
 3. la description en langue **française** de l'invention en deux exemplaires ;
 4. **//** planches de dessin, en deux exemplaires ;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le **6 août 1980**
 revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) **brevet** déposée(s) **en (7) aux Etats-Unis d'Amérique**
 le **6 août 1979 (No. 64,240) et le 13 septembre 1979 (No. 74,848) et** (8)
le 13 septembre 1979 (No. 74,849)

au nom de **s inventeurs** (9)
 élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, bld. Royal (10)

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
 susmentionnées, avec ajournement de cette délivrance à **6** mois.

Le **mandataire**

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale
 et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

6 août 1980

à **15** heures

Pr. le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
 p. d.

- 1.- Takayuki NAITO, 2657-45, Ohzenji, Tama-ku, Kawasaki, Japon
- 2.- Susumu NAKAGAWA, 1-14-7-301, Nakai, Shinjuku-ku, à TOKYO, Japo
- 3.- Tetsuro YAMASAKI, B-101, 3-19-3, Fukuei, Ichikawa-Shi, à CHIBA, Japon
- 4.- Taka-aki OKITA, A-102, 3-19-3 Fukuei, Ichikawa-Shi, à CHIBA, Japon
- 5.- Haruhiro YAMAHITA, 4-29-2, Kamata, Ohta-ku, à TOKYO, Japon

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / ~~du~~ modèle d'unité

/ ~~En~~ Aux ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Du 6 AOÛT 1979

Du 13 SEPTEMBRE 1979

Du 13 SEPTEMBRE 1979

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de : BRISTOL-MYERS COMPANY

pour :

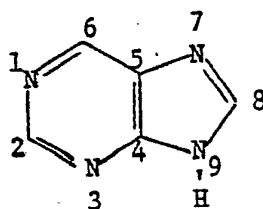
"Nouveaux composés de purine, leur procédé de production et composition pharmaceutique les contenant".

La présente invention a trait dans son ensemble à des composés carbonés hétérocycliques qui ont la propriété d'être des médicaments et d'affecter les processus biologiques. L'invention concerne plus particulièrement des
5 bronchodilatateurs nouveaux qui sont doués de propriétés non-adrénergiques de relaxation du muscle lisse, qui les rendent particulièrement intéressantes pour combattre le bronchospasme aigu et comme substances auxiliaires pour maîtriser les symptômes de maladies pulmonaires obstructives
10 chroniques (par exemple asthme, bronchite, emphysème). L'invention a également trait à des méthodes et à des compositions thérapeutiques utilisant un ou plusieurs des nouveaux composés comme ingrédients actifs.

En ce qui concerne les types de bronchodilatateurs non-adrénergiques, les dérivés de la xanthine du
15 groupe de la théophylline sont particulièrement remarquables. Par exemple, l'aminophylline, qui est le sel d'éthylènediamine de la théophylline, est un bronchodilatateur efficace que l'on peut administrer par voie parentérale, orale ou rectale et qui est utile chez des patients qui
20 nécessitent une relaxation directe du muscle bronchique. Malgré leur usage répandu, les bronchodilatateurs non-adrénergiques de la classe de la xanthine présentent des inconvénients majeurs relatifs à l'irritation gastrique et à
25 des effets secondaires sur le système cardiovasculaire et sur le système nerveux central. Par conséquent, il s'impose de trouver des bronchodilatateurs nouveaux et efficaces dont la puissance est accrue et/ou qui produisent des effets indésirables moins nombreux ou moins prononcés. Des tests pharmacologiques classiques ont démontré que des exemples représentatifs de composés de la présente invention déploient une
30 activité bronchodilatatrice supérieure comparativement à l'aminophylline, avec moins d'effets secondaires sur le système cardiovasculaire et sur le système nerveux central.

35 Le cycle de base de la purine comprend un noyau hexagonal de pyrimidine condensé à un noyau pentagonal d'imidazole comme représenté par la formule suivante qui fait apparaître le système de numérotage adopté dans le présent mémoire.

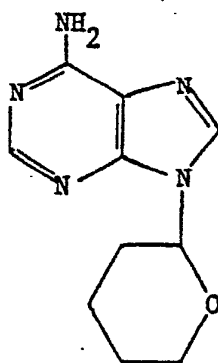
5



10 On connaît divers types de dérivés de purine dans
 10 lesquels la substance de base, à savoir la purine, est
 substituée en une ou plusieurs des positions 2, 6 et 9.
 L'adénine est la 6-aminopurine. Les références suivantes
 illustrent ces composés.

1. R.K. Robins et collaborateurs décrivent dans J. Am.
 15 Chem. Soc., 83, 2574 (1961), la synthèse du composé de
 formule :

20



25

30

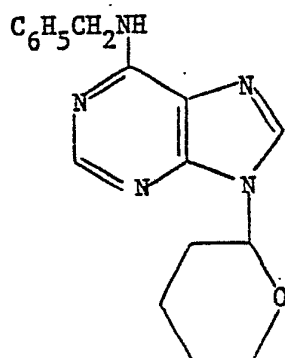
en tant qu'agent antitumoral potentiel, à partir de la
 6-chloro-9-(tétrahydro-2-pyranyl)-purine.

2. Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 228 937 décrit
 35 la 6-benzylamino-9-tétrahydropyran-2-yl-9H-purine :

3.

5

10



comme inhibiteur de flétrissement et de dépérissement de plantes vertes feuillues.

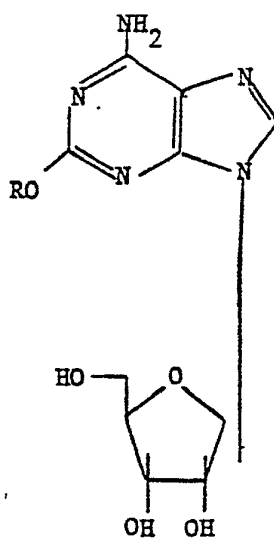
15

3. R. Marumoto et collaborateurs, Chem. Pharm. Bull., **23** (4), 759-774 (1975) décrivent entre autres des composés de formule :

20

25

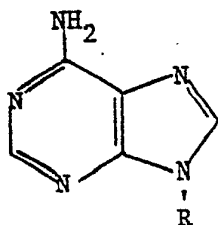
30



35

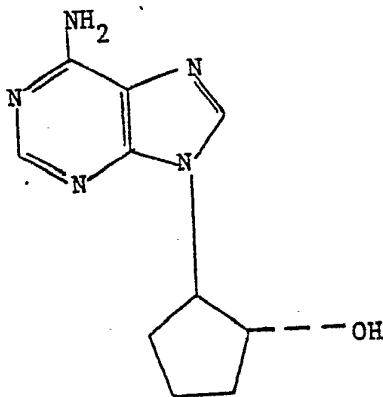
dans laquelle R est un radical alkyle inférieur. Une activité vasodilatatrice coronaire est attribuée à ces composés.

4. H. J. Schaeffer et collaborateurs décrivent dans J. Am. Chem. Soc., 81, 197-201 (1959) la synthèse du composé de formule :



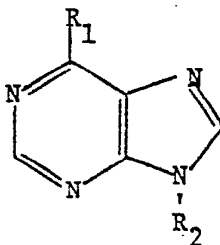
dans laquelle R est un groupe cyclohexyle ou 2-cyclohexényle, comme agents anticancéreux potentiels.

5. Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 917 837 décrit l'utilisation du composé de formule :



comme agent anti-inflammatoire.

6. Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 862 189 concerne des composés de formule :

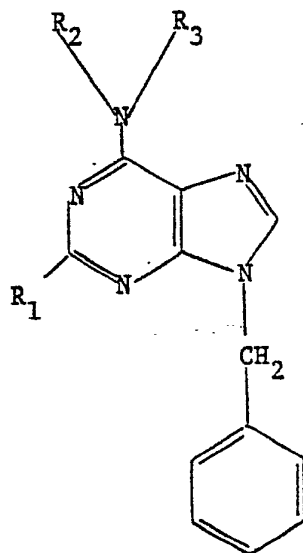


dans laquelle, entre autres, R₁ est un groupe amino, alkylamino, aralkylamino, etc. ; et R₂ est un groupe phénylalkyle, un groupe phénylalkyle substitué, un

5.

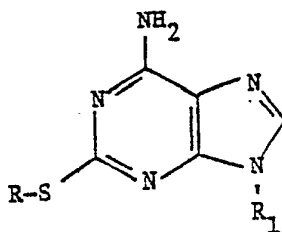
groupe tétrahydroquinoylalkyle, etc., utiles comme agents anti-angineux et bronchodilatateurs.

7. Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 930 005 décrit des composés de formule :



dans laquelle R_2 et R_3 peuvent représenter, entre autres, l'hydrogène et R_1 peut représenter, entre autres, un groupe alkoxy inférieur, comme agents doués d'activité anti-inflammatoire.

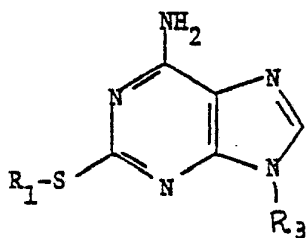
8. K. Kikugawa et collaborateurs décrivent dans Chem. Pharm. Bull., 25, (7), 1811-1821 (1977) la synthèse de divers dérivés de 2-thio-adénine de formule :



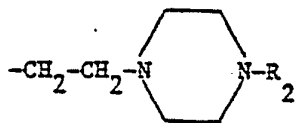
dans laquelle, entre autres, R et R_1 sont des groupes alkyle, cycloalkyle, etc., comme inhibiteurs d'agrégation des plaquettes. Des exemples représentatifs de ces

composés comprennent ceux dans lesquels R est un groupe propyle ou n-hexyle et R₁ est un groupe n-hexyle ; R et R₁ sont des groupes cyclopentyle. Les auteurs concluent de cette étude que la portion ribosyle des dérivés de 2-thio-adénosine est essentielle pour l'inhibition efficace de l'agrégation des plaquettes et ne peut pas être remplacée par d'autres substituants.

9. La demande de brevet japonais mise à l'Inspection Publique sous le n° 52-71 492 (Farmdoc 53190Y) décrit des composés de formule :



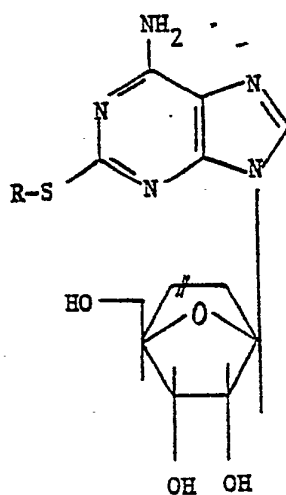
dans laquelle R₁ est un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée en C₁ à C₁₀, un groupe cycloalkyle en C₅ à C₁₀, un groupe aralkyle en C₇ à C₁₁ ou un groupe pipérazino-éthyle de formule :



dans laquelle R₂ est un groupe aralkyle en C₇ à C₁₁, un groupe aralkyle monosubstitué, un groupe cinnamyle ou un groupe fluorényle : R₃ est un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée en C₁ à C₁₀, un groupe cycloalkyle en C₅ à C₁₀, un groupe aralkyle en C₇ à C₁₁ ou un groupe pipérazino-éthyle comme défini ci-dessus, à l'exclusion

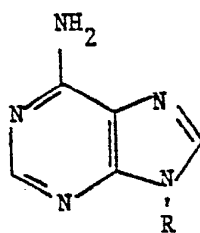
des composés dans lesquels R_1 et R_3 sont des groupes méthyle, R_1 est un groupe méthyle et R_3 un groupe éthyle et R_1 est un groupe cyclo-alkyle en C_5 à C_{10} et R_3 un groupe alkyle en C_1 à C_4 , cyclo-alkyle en C_5 à C_{10} ou aralkyle en C_7 à C_{11} . Les composés sont censés exercer un effet inhibiteur sur l'agrégation des plaquettes et sur l'activité de dilatation des vaisseaux coronaires.

10. Le brevet britannique n° 1 493 684 décrit des 2-thioadénosines substituées sur l'atome de soufre, considérées comme étant des inhibiteurs des plaquettes et des vasodilatateurs coronaires, et répondant à la formule :



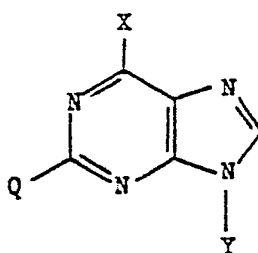
dans laquelle, entre autres, R est un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée en C_1 à C_{10} .

11. J.A. Montgomery et collaborateurs décrivent dans J. Am. Chem. Soc., 80, 409-411 (1958) des dérivés d'adénine de formule :



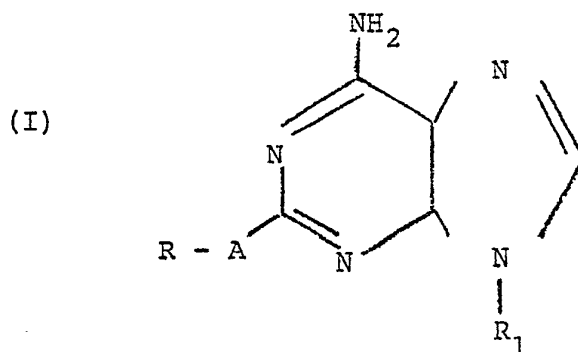
dans laquelle R est un groupe n-butyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, comme agents anticancéreux potentiels.

12. Le brevet belge n° 853 086 (Farmdoc 70719Y) décrit des composés de formule :



dans laquelle ou bien X est un groupe alkoxy en C₁ à C₆ ou -NHR ; R est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ; Y est un groupe alkyle en C₁ à C₆, cycloalkyle en C₃ à C₁₀ ou hydroxycycloalkyle, phényle, halogénophényle, trifluorométhylphényle, bicycloalkyle ou hydroxybicycloalkyle ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, ou un groupe -AR¹ ; A est un groupe méthylène ou éthylène ; R¹ est un groupe phényle, halogénophényle, trifluorométhyl-phényle, bicycloalkyle ou hydroxybicycloalkyle ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ; Q représente H, un groupe alkyle en C₁ à C₆, un groupe cycloalkyle en C₃ à C₁₀ ou un groupe hydroxycycloalkyle, bicycloalkyle ou hydroxybicycloalkyle ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, phényle, halogénophényle, trifluorométhylphényle ou AR¹ ; ou bien X est un halogène ou un groupe di-(alkyle inférieur)-amino ; Y est un groupe méthyle, éthyle, cyclopentyle, phényle, halogénophényle, trifluorométhylphényle ou benzyle et Q a la définition donnée ci-dessus. Ces composés sont considérés comme utiles au traitement du psoriasis.

La présente invention concerne des purines nouvelles de formule :



dans laquelle A est un groupe NH, un atome de soufre ou un atome d'oxygène, R est un groupe alkyle en C_1 à C_4 ou alkoxy inférieur ou un groupe cyclohexyle ; R_1 est un groupe cyclohexyle, 2-cyclohexényle ou un résidu de pyranne ; à condition que lorsque A est un groupe NH, R soit un groupe alkyle inférieur en C_1 à C_4 et R_1 un groupe cyclohexyle ou 2-cyclohexényle ; et que lorsque A est un atome d'oxygène, R soit un groupe alkoxy en C_1 à C_4 et R_1 un résidu de pyranne, ou un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique de ces composés. Ces derniers inhibent efficacement la constriction bronchique induite par l'histamine en agissant directement sur le muscle de la trachée pour relâcher les spasmes avec un minimum d'effets secondaires cardiovasculaires. Ainsi, les composés appartiennent à la classe non-adrénergique des bronchodilatateurs.

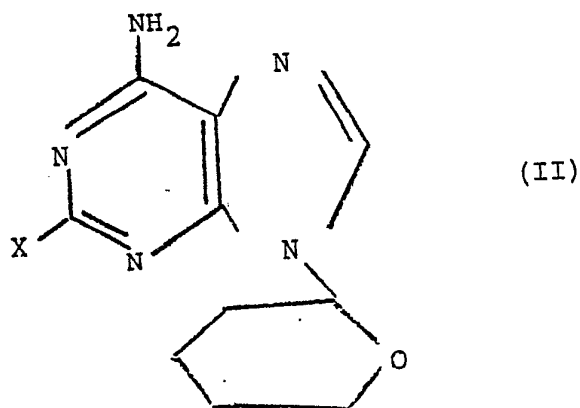
Il y a lieu de remarquer que le terme "alkyle inférieur" couvre des groupes à chaîne droite et à chaîne ramifiée comprenant 1 à 4 atomes de carbone. Des exemples de ces groupes sont des groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, 1-butyle, 1-méthylpropyle, 2-méthylpropyle et tertibutyle. Le terme "halogène" désigne le chlore, le brome, le fluor et l'iode.

Aux fins du présent mémoire, l'expression "sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique" désigne la forme de sel d'un composé de formule (I) obtenue

par association avec un acide inorganique ou organique non toxique qui est relativement dépourvu de toxicité sous la forme anionique. Des exemples de sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique non toxiques des composés de formule (I) sont les sels formés avec les acides sulfurique, chlorhydrique, phosphorique, bromhydrique, iodhydrique, sulfamique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, paratoluènesulfonique, acétique, lactique, succinique, malique, maléique, mucique, tartrique, citrique, gluconique, benzoïque, cinnamique, iséthionique, fumarique, lévulinique et les acides apparentés.

La transformation de composés de formule (I) en un sel d'addition d'acide non toxique acceptable du point de vue pharmaceutique est effectuée de manière classique par mélange de la base avec au moins un équivalent moléculaire d'un acide choisi dans un solvant organique inerte tel que l'éthanol, le benzène, l'acétate d'éthyle, l'éther, un hydrocarbure halogéné, etc. L'isolement du sel est effectué par des techniques connues, par exemple par déclenchement de la précipitation avec un solvant non polaire (tel que l'éther) dans lequel le sel a une solubilité limitée.

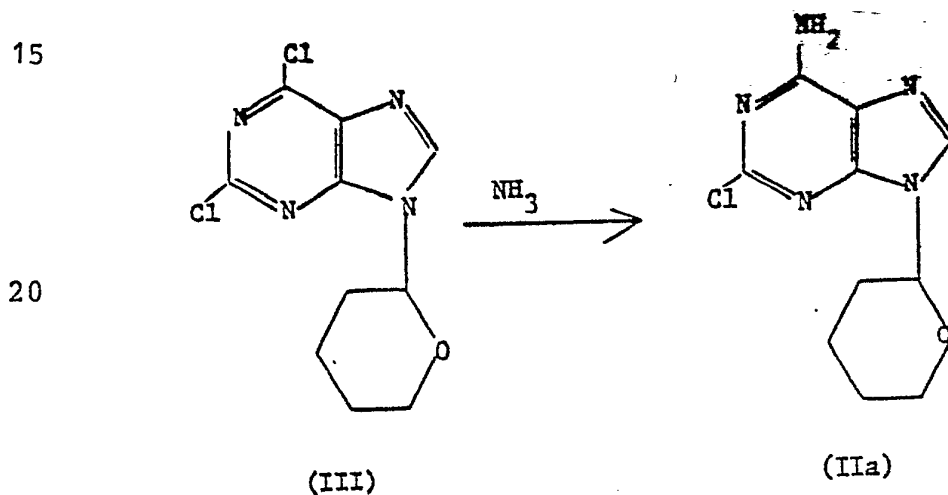
Conformément à la présente invention, certains composés de formule (I) peuvent être préparés par un procédé consistant à faire réagir une 2-halogéno-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine de formule (II) :



dans laquelle X est le brome, le fluor, l'iode ou de préférence le chlore, avec un alcoolate de métal alcalin de

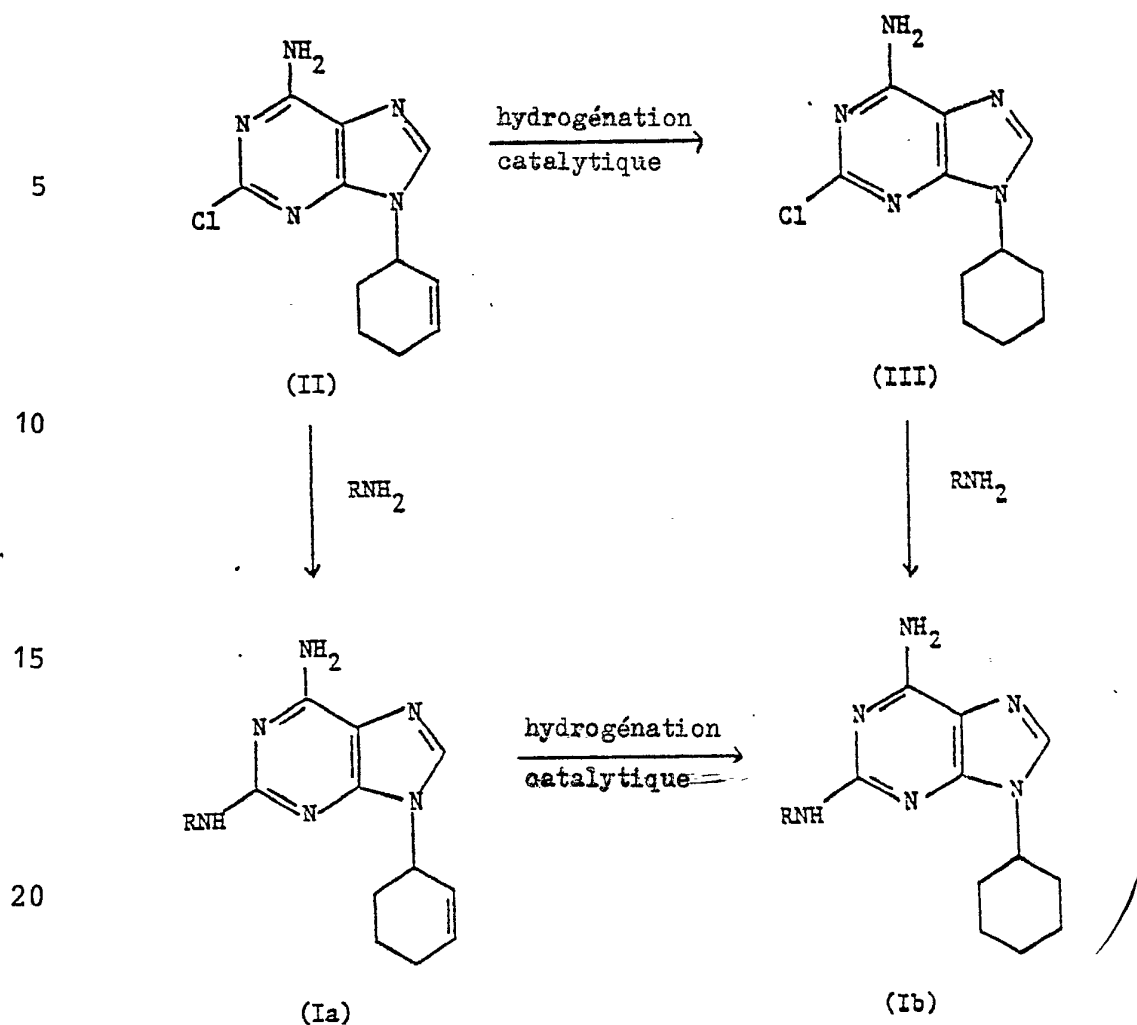
formule ROM dans laquelle R a la définition donnée ci-dessus et M représente le sodium ou le potassium, dans un solvant inerte, de préférence un alcanol inférieur de formule ROH dans laquelle R a la définition donnée ci-dessus, pour
 5 produire le composé de formule (I) sous la forme de la base libre. On utilise des températures élevées allant d'environ 50 à 200°C dans la conduite de la réaction, de préférence à la température de reflux du solvant inerte ou dans un tube scellé.

10 Les 2-halogéno-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénines intermédiaires de formule (II) sont obtenues conformément au schéma réactionnel suivant valable pour la 2-chloro-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine (IIa) préférée :



25 En général, la 2,6-dichloro-9-(tétrahydropyran-yl)-9H-adénine (III) de départ est mise en suspension dans un solvant inerte (par exemple l'eau, des alcanols inférieurs tels que le méthanol, l'éthanol), la suspension est saturée
 30 d'ammoniac gazeux et le mélange réactionnel saturé est chauffé d'environ 30 à environ 150°C dans un tube scellé pour accomplir la réaction.

Des composés de formule (I) peuvent aussi être
 35 préparés par des procédés illustrés conformément au schéma réactionnel suivant :



Des composés de formule (I) dans laquelle A est un groupe NH peuvent être obtenus par condensation de la 2-chloro-9-(2-cyclohexényl)-9H-adénine (II) ou de la 2-chloro-9-cyclohexyl-9H-adénine (III) avec un composé RNH_2 dans un solvant inerte vis-à-vis de la réaction, de préférence un alcool inférieur tel que le méthanol ou l'éthanol, pour produire la base libre désirée de formule (Ia) ou (Ib). La réaction est de préférence conduite dans un réacteur clos tel qu'un tube scellé à des températures élevées allant d'environ 50 à 200°C.

Les composés de formule (I) dans laquelle A est un atome de soufre peuvent être obtenus par réaction de 2-chloro-9-(2-cyclohexényl)-9H-adénine (II) ou de 2-chloro-9-

cyclohexényl-9H-adénine (III) avec un mercaptide de métal alcalin de formule RS-alk, dans laquelle alk représente le sodium, le potassium ou le lithium et R a la définition donnée ci-dessus, dans un solvant inerte jusqu'à ce que la
 5 base libre désirée du produit de formule (I) ait été formée, et transformation éventuelle du produit en l'un de ses sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique par des procédés classiques illustrés dans le présent mémoire. Les mercaptides de métaux alcalins "RS-alk" désirés
 10 sont normalement obtenus par traitement du mercaptan avec des hydroxydes de métaux alcalins (par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium), ou de préférence des hydrides de métaux alcalins (par exemple l'hydride de sodium ou de potassium) dans un solvant inerte. L'expression "solvant
 15 inerte" utilisée dans le présent mémoire désigne tout solvant (par exemple le diméthylformamide) chimiquement inerte vis-à-vis des 2-chloradénines (II) et (III) de départ ou des mercaptides RS-alk. Des températures élevées allant d'environ 50 à 150°C sont de préférence utilisées dans la réaction
 20 que l'on conduit pendant une période allant de 0,5 à 24 heures.

Les composés de formule (I) dans laquelle R_1 est un groupe cyclohexyle (c'est-à-dire (Ib)) sont également préparés de façon correcte par hydrogénation catalytique des
 25 produits (Ia) correspondants. Par exemple, un mode opératoire satisfaisant consiste à hydrogéner un composé de formule (Ia) dans un solvant inerte non réductible (par exemple méthanol, éthanol, eau ou méthanol aqueux, éthanol aqueux) en présence d'un catalyseur classique d'hydrogénation. Des exemples de cata-
 30 lyseurs convenables comprennent le noir de palladium, Pd-BaSO₄, PtO₂, Ru-C, Rh-C, le nickel de Raney, CuCrO, RhCl(P(C₆H₅)₃)₃ et RuCl(P(C₆H₅)₃)₃. Le palladium fixé sur du carbone constitue un catalyseur apprécié. Des résultats avantageux ont été obtenus à la température ambiante et à la
 35 pression atmosphérique, bien que la température et la pression ne soient pas déterminantes pour l'étape d'hydrogénation.

Des composés de formule (I), et leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique, conformes à l'invention, sont utiles dans un procédé destiné à produire un effet bronchodilatateur chez un mammifère nécessitant un tel effet, par administration systémique audit mammifère d'une dose efficace d'environ 0,1 à 20 mg/kg de poids corporel du composé de formule (I). Des composés particulièrement appréciés pour la mise en oeuvre du procédé sont la 2-n-propoxy-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine, la 2-n-propylamino-9-cyclohexyl-9H-adénine et la 9-(2-cyclohexyl)-2-n-propylthio-9H-adénine. On entend désigner par administration systémique, à la fois les voies orale et parentérale, par exemple une administration intramusculaire, intraveineuse, intrapéritonéale et sous-cutanée. De même, l'ingrédient actif peut être administré par inhalation au moyen d'une préparation convenable en aérosol. On apprécie l'administration par voie orale.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention offre une composition pharmaceutique sous la forme posologique unitaire, utile au soulagement de la bronchoconstriction chez les mammifères. Cette composition comprend, comme ingrédient actif, une quantité à effet bronchodilatateur d'un composé de formule (I) ou d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique de ce composé, en mélange avec un véhicule ou diluant acceptable du point de vue pharmaceutique.

Les composés doués d'activité pharmacologique de la présente invention peuvent être administrés comme agents thérapeutiques individuels ou en mélanges avec d'autres agents thérapeutiques. On peut les administrer seuls, mais on les administre généralement sous la forme de compositions pharmaceutiques. Des exemples de ces compositions comprennent des comprimés, des cachets, des capsules, des poudres, des compositions pulvérisables pour aérosols, des suspensions dans l'eau ou dans l'huile, des sirops, des élixirs et des solutions aqueuses.

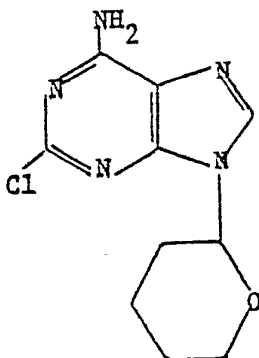
La nature de la composition pharmaceutique et du véhicule ou diluant pharmaceutique dépend naturellement de la

voie désirée d'administration. Par exemple, des compositions orales peuvent se présenter sous la forme de comprimés ou de capsules et peuvent contenir des excipients classiques tels que des liants (par exemple sirop, gomme arabique, gélatine, sorbitol, gomme adragante ou polyvinylpyrrolidone), des charges (par exemple lactose, sucre, amidon de maïs, phosphate de calcium, sorbitol ou glycine), des lubrifiants (par exemple stéarate de magnésium, talc, polyéthylèneglycol ou silice), des agents de désintégration (par exemple amidon) ou des agents mouillants (par exemple laurylsulfate de sodium). Les préparations liquides orales peuvent être sous la forme de suspensions, solutions et émulsions aqueuses ou huileuses, de sirops, d'elixirs, etc., ou peuvent être présentées sous la forme d'un produit sec destiné à être reconstitué avec de l'eau ou avec un autre véhicule convenable avant l'usage. Ces préparations liquides peuvent contenir des additifs classiques tels que des agents de mise en suspension, des parfums, des diluants ou des émulsionnants. Pour l'administration parentérale ou l'inhalation, on peut utiliser des solutions ou des suspensions d'un composé de formule (I) avec des véhicules pharmaceutiques classiques, par exemple sous la forme d'une composition pulvérisable en aérosol pour l'inhalation, sous la forme d'une solution aqueuse pour l'injection intraveineuse ou sous la forme d'une suspension dans l'huile pour l'injection intramusculaire.

Les exemples suivants illustrent en détail les composés et les compositions pharmaceutiques de l'invention et leurs applications à la bronchodilatation.

EXEMPLE 1

2-chloro-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine



(a) 2,6-dichloro-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-purine

On ajuste à 2 le pH d'une solution de 2,0 g (10,6 mmoles) de 2,6-dichloropurine et de 2 ml de 3,4-dihydro-2H-pyranne dans 20 ml d'acétate d'éthyle par addition d'acide p-toluènesulfonique anhydre. On chauffe le mélange réactionnel à 60°C pendant 1 heure, on le neutralise avec de l'hydroxyde d'ammonium concentré, on le lave à l'eau, on le déshydrate sur du sulfate de sodium et on l'évapore sous vide. Par cristallisation de la matière résiduelle dans un mélange d'acétate d'éthyle et de n-hexane, on obtient 2,6 g (96 %) de 2,6-dichloro-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-purine fondant à 119-121°C.

Spectre infrarouge (KBr) : 3100, 1600, 1560 cm^{-1} . Spectre ultraviolet $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 273 nm (ϵ 9900). Résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) : δ 1,6-2,4 (6H, m), 3,5-4,4 (2H, m), 5,6-5,9 (1H, m), 8,28 (1H, s).

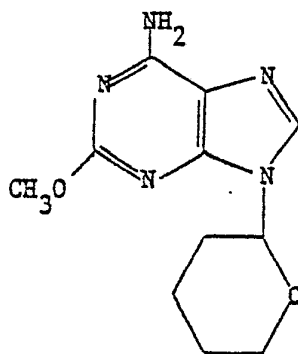
Analyse :	C, %	H, %	N, %	Cl, %
calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$				
20	43,98	3,69	20,51	25,96
trouvé	44,12	3,45	20,57	25,44.

(b) 2-chloro-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine

Une suspension de 2,0 g (7,3 mmoles) de 2,6-dichloro-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-purine dans 50 ml de méthanol est saturée d'ammoniac à 0°C et une solution se forme pendant ce temps. On chauffe la solution à 100°C pendant 4 heures dans un tube scellé et on la refroidit. La concentration du mélange réactionnel refroidi donne 1,55 g (84 %) de 2-chloro-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine fondant à 204-210°C (décomposition).

Spectre infrarouge (KBr) : 3350, 3180, 1670, 1605 cm^{-1} . Spectre ultraviolet $\gamma_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 263 nm (ϵ 14300). Résonance magnétique nucléaire ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1,4-2,2 (6H, m), 3,5-4,2 (2H, m), 5,13 (1H, dd, $J=11$ et 3 Hz), 7,73 (2H, large, s), 8,28 (1H, s).

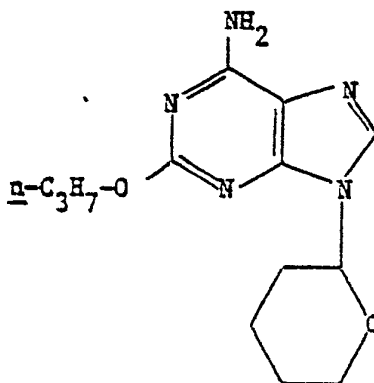
Analyse :	C, %	H, %	N, %	Cl, %
calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}$				
47,34	4,77	27,61	13,97	
trouvé	46,84	4,71	27,17	14,10.

EXEMPLE 22-méthoxy-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine

Une solution de 253 mg (1 mmole) de 2-chloro-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine dans 10 ml de méthylate de sodium 1N dans le méthanol, chauffée à 100°C dans un tube scellé pendant une période de 16 heures, refroidie et filtrée, donne 154 mg de produit. Une seconde récolte (49 mg) obtenue à partir du filtrat donne un rendement total de 203 mg (87 %) de 2-méthoxy-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine fondant à 199°C (décomposition).

Spectre infrarouge (KBr) : 3300, 1640, 1600 cm^{-1} .
Spectre ultraviolet : $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 267 nm (ϵ 12100). Spectre RMN (DMSO- d_6) : δ 1,4-2,2 (6H, m), 3,80 (3H, s), 3,2-4,2 (2H, m), 4,47 (1H, dd, $J=12$ et 3 Hz), 8,04 (1H, s).

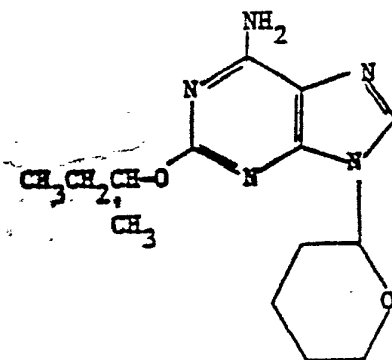
<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$			
	53,00	6,07	28,10
trouvé	52,73	6,13	28,50.

EXEMPLE 32-n-propoxy-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine

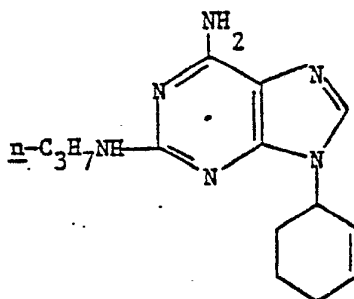
On fait refluer sous atmosphère d'azote pendant 1 heure une solution de 253 mg (1 mmole) de 2-chloro-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine dans 10 ml de n-propylate de sodium 1N dans le n-propanol. On neutralise le mélange réactionnel avec de l'acide acétique et on l'évapore à sec sous vide. Par trituration de la matière résiduelle avec de l'eau, on obtient 213 mg de produit qui cristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et de n-hexane en donnant 147 mg (57 %) de 2-n-propoxy-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine analytiquement pur fondant à 138,5-140°C.

Spectre infrarouge (KBr) : 3500, 1630, 1605 cm^{-1} .
Spectre ultraviolet : $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 268 nm (ϵ 12600). Spectre RMN (CDCl_3) : δ 1,03 (3H, J=7,5 Hz), 1,4-2,3 (8H, m), 3,4-4,2 (2H, m), 4,2 (2H, t, J=7,5 Hz), 5,4-5,7 (1H, m), 5,81 (2H, large, s), 7,71 (1H, s).

Analyse :	C, %	H, %	N, %
calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$	56,30	6,91	25,25
trouvé	56,05	6,93	25,26.

EXEMPLE 42-(2-butoxy)-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine

On obtient le composé indiqué dans le titre par réaction de la 2-chloro-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine avec du 2-butylate de sodium 1N dans le 2-butanol conformément au mode opératoire de l'exemple 3.

EXEMPLE 59-(2-cyclohexényl)-2-n-propylamino-9H-adénine

Un mélange de 300 mg (1,2 mmole) de 2-chloro-9-(2-cyclohexényl)-9H-adénine et de 0,3 ml de n-propylamine dans 3 ml de méthanol anhydre est chauffé à 110°C pendant 15 heures dans un tube scellé et évaporé sous vide en donnant une huile. L'huile soumise à une chromatographie sur colonne de 20 g de gel de silice, avec comme éluant un mélange de chloroforme et de méthanol, donne une huile qui, par co-évaporation avec de l'acétate d'éthyle, donne 282 mg de 9-(2-cyclohexényl)-2-n-propylamino-9H-adénine fondant à 73-80°C.

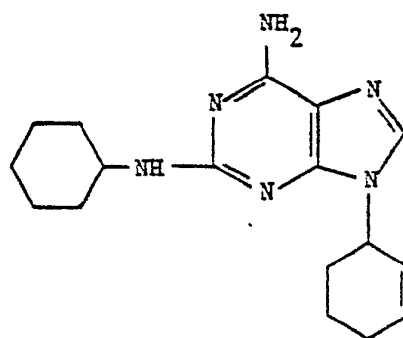
Spectre infrarouge (KBr) : 3300, 3150, 2920, 2860, 1630, 1600, 1535, 1490, 1470, 1405, 1360, 1200 cm^{-1} .

Spectre ultraviolet : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 259 nm (ϵ 5700), 290 nm (ϵ 5300). Spectre RMN (DMSO-d_6) : δ 0,90 (3H, t, $J=4,5$ Hz), 1,3-2,2 (8H, m), 3,26 (2H, t, $J=6$ Hz), 4,6-5,1 (1H, m), 5,5-6,2 (3H, m), 6,56 (2H, s), 7,50 (1H, s).

Analyse :	C, %	H, %	N, %
calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_6$: $1/10\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$			
	59,60	7,59	28,97
	59,48	7,16	28,72

EXEMPLE 6

9-(2-cyclohexényl)-2-cyclohexylamino-9H-adénine



Un mélange de 300 mg (1,2 mmole) de 2-chloro-9-(2-cyclohexényl)-9H-adénine et de 1 ml de cyclohexylamine dans 3 ml d'éthanol est chauffé à 120-125°C pendant une période de 89 heures dans un tube scellé, puis évaporé sous vide en donnant une huile. La purification de l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne de gel de silice donne 288 mg (77 %) de 9-(2-cyclohexényl)-2-cyclohexylamino-9H-adénine fondant à 108-111°C.

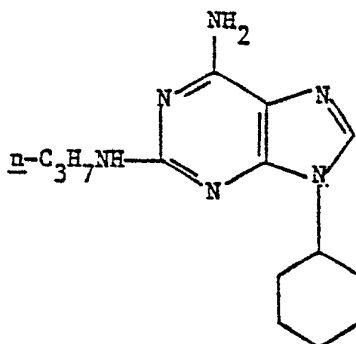
Spectre infrarouge (KBr) : 3315, 3170, 2925, 2845, 1630, 1600, 1530, 1470, 1405 cm^{-1} . Spectre ultraviolet : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 224 nm (ϵ 26500), 259 nm (ϵ 11100), 291 nm (ϵ 9900). Spectre RMN (CDCl_3) : δ 0,9-2,3 (16H, m), 3,75 (1H,

large, s), 4,95 (1H, large, s), 5,4-6,2 (2H, m), 7,42 (1H, s).

	<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
	calculé pour $C_{17}H_{24}N_6$			
5		65,36	7,74	26,90
	trouvé	65,40	7,95	26,71.

EXEMPLE 7

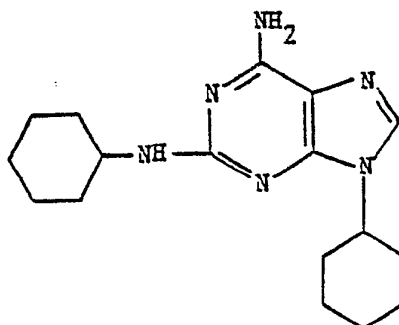
9-cyclohexyl-2-n-propylamino-9H-adénine



Une solution de 160 mg (0,59 mmole) de 9-(2-cyclohexényl)-2-n-propylamino-9H-adénine dans 16 ml de méthanol est hydrogénée pendant environ 18 heures avec 160 mg de palladium à 10 % fixé sur du charbon et filtrée pour enlever le catalyseur. La concentration du filtrat sous vide donne 141 mg (88 %) de 9-cyclohexyl-2-n-propylamino-9H-adénine fondant à 155-156°C.

Spectre infrarouge (KBr) : 3310, 3160, 2930, 2850, 1635, 1535, 1485, 1475, 1410 cm^{-1} . Spectre ultraviolet : λ_{max}^{EtOH} 223 nm (ϵ 24100), 258,5 nm (ϵ 8800), 289,5 nm (ϵ 8400). Spectre RMN (DMSO- d_6) : δ 0,89 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,1-2,2 (12H, m), 3,13 (2H, t, J=6Hz), 3,7-4,4 (1H, m), 6,06, 1H, t, J=6Hz), 6,52 (2H, s), 7,19 (1H, s).

	<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
35	calculé pour $C_{14}H_{22}N_6 \cdot 1/2H_2O$			
		59,34	8,18	29,66
	trouvé	59,68	7,98	29,51.

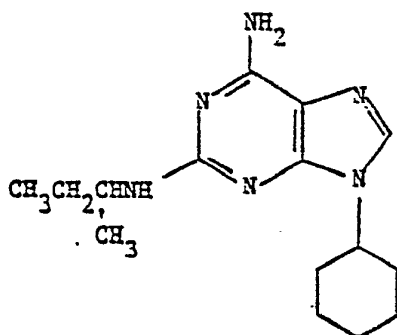
EXEMPLE 89-cyclohexyl-2-cyclohexylamino-9H-adénine

15 Une solution de 180 mg (0,58 mmole) de 9-(2-cyclohexényl)-2-cyclohexylamino-9H-adénine dans 10 ml d'éthanol est hydrogénée pendant environ 18 heures avec 150 mg de palladium à 10 % fixé sur du charbon et filtrée. Par concentration du filtrat sous vide, on obtient 175 mg (97 %) de 9-cyclohexyl-2-cyclohexylamino-9H-adénine fondant
20 à 109-117°C.

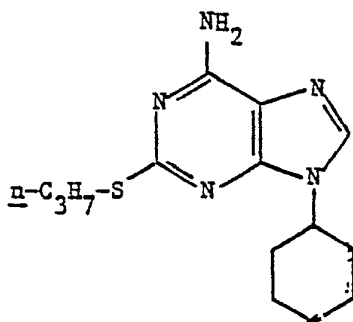
Spectre infrarouge (KBr) : 3315, 3160, 2930, 2850, 1630, 1590, 1530, 1470, 1405 cm^{-1} . Spectre ultraviolet : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 224 nm (ϵ 25600), 259 nm (ϵ 10100), 290,5 nm (ϵ 9100). Spectre RMN (CDCl_3) : δ 0,9-2,4 (20H, m), 3,43-4,9 (2H, m), 7,42 (1H, s).

25

<u>Analyse</u> :	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>
calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 1/2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$			
	64,06	8,66	24,90
trouvé	64,65	8,59	25,26.

EXEMPLE 99-cyclohexyl-2-(2-butylamino)-9H-adénine

Par réaction de la 2-chloro-9-cyclohexyl-9H-adénine avec la sec.-butylamine conformément au mode opératoire de l'exemple 5, on obtient le composé indiqué dans le titre.

EXEMPLE 109-(2-cyclohexényl)-2-n-propylthio-9H-adénine

On fait refluer pendant une période de 5 heures sous atmosphère d'azote un mélange de 159 mg (0,64 mmole) de 2-chloro-9-(2-cyclohexényl)-9H-adénine, 223 mg (4,65 mmoles) d'hydruure de sodium à 50 % et 2 ml de n-propylmercaptan dans 10 ml de N,N-diméthylformamide, puis on le verse dans de l'eau glacée et on neutralise le mélange avec de l'acide chlorhydrique 1N. Le mercaptan en excès est chassé par évaporation

sous pression réduite et la solution résiduelle est extraite avec du chloroforme qu'on lave ensuite avec de l'eau, qu'on déshydrate sur du sulfate de sodium et qu'on filtre. On évapore le filtrat et on purifie la matière résiduelle par chromatographie sur gel de silice (5 g) en utilisant comme éluant du méthanol à 1 % dans le chloroforme, pour obtenir 167 mg (90 %) de 9-(2-cyclohexényl)-2-n-propylthio-9H-adénine fondant à 108-113°C.

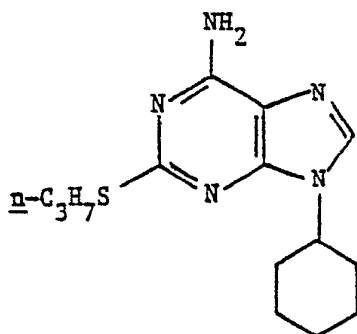
Spectre infrarouge (KBr) : 3310, 3150, 2920, 1655, 1585, 1450, 1320, 1240 cm^{-1} . Spectre ultraviolet : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 237 nm (ϵ 23300), 278 nm (ϵ 13750). Spectre RMN (CDCl_3) : δ 1,01 (3H, t, $J=7$ Hz), 1,90 (8H, m), 3,07 (2H, t, $J=7$ Hz), 5,10 (1H, m), 5,82 (2H, s), 5,92 (2H, m), 7,60 (1H, s).

15	<u>Analyse :</u>	<u>C, %</u>	<u>H, %</u>	<u>N, %</u>	<u>S, %</u>
	calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$				
		58,10	6,62	24,20	11,08
	trouvé	57,90	7,01	23,90	11,41.

20

EXEMPLE 119-cyclohexyl-2-n-propylthio-9H-adénine

25



30

On fait refluer modérément pendant une période de 2,5 heures un mélange de 136 mg (0,54 mmole) de 2-chloro-9-cyclohexyl-9H-adénine, 2,3 ml de n-propylmercaptan et 220 mg (4,5 mmoles) d'hydruure de sodium dans 12 ml de N,N-diméthylformamide. Après refroidissement, on neutralise le mélange avec de l'acide chlorhydrique 1N et on l'évapore pour chasser

le mercaptan en excès. La matière résiduelle est agitée par secousses avec du chloroforme et de l'eau et la phase organique est lavée avec de l'eau, déshydratée sur du sulfate de sodium et évaporée sous vide en laissant une huile. On effectue la purification du résidu huileux par chromatographie sur du gel de silice en utilisant un mélange de méthanol et de chloroforme à 1:99 pour obtenir une substance qui donne, par cristallisation dans le cyclohexane, 112 mg (70 %) de 9-cyclohexyl-2-n-propylthio-9H-adénine sous la forme de prismes incolores fondant à 149-150°C.

Spectre infrarouge (KBr) : 3300, 3120, 2920, 1650, 1585, 1435, 1305, 1220 cm^{-1} . Spectre ultraviolet : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 237 nm (ϵ 23900), 278 nm (ϵ 13800). Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) : δ 1,06 (3H, t, J=7 Hz), 1,80 (12H, m), 3,14 (2H, t, J=7 Hz), 6,07 (2H, s), 7,70 (1H, s).

Analyse :	C, %	H, %	N, %	S, %
calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}$	58,10	6,62	24,20	11,08
trouvé	58,07	7,27	23,98	10,83.

Un autre procédé de préparation du composé indiqué dans le titre utilise le produit de l'exemple 10 comme substance de départ. Ainsi, l'hydrogénation catalytique de la 9-(2-cyclohexényl)-2-n-propylthio-9H-adénine dans l'éthanol avec du palladium à 10 % fixé sur du charbon donne la 9-cyclohexyl-2-n-propylthio-9H-adénine.

EXEMPLE 12

Evaluation pharmacologique

30 A. Activité bronchodilatatrice in vitro. -

On prépare des chaînes trachéales de cobayes par la méthode décrite par A. Akcasu dans Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 122, 201 (1959). La réponse à chaque composé d'essai est notée par la méthode de Magnus et exprimée par un pourcentage de la réponse maximale obtenue avec 0,1 $\mu\text{g/ml}$ d'isoprotérénol avant chaque expérience. L'activité bronchodilatatrice (in vitro) de l'aminophylline et des composés d'essai des exemples 1 à 3 est exprimée ci-après par une valeur CE_{50}

(concentration en $\mu\text{g/ml}$ qui produit une relaxation égale à 50 % de la réponse maximale à 0,1 $\mu\text{g/ml}$ d'isoprotérénol).

Résultats des tests in vitro

<u>Exemple n° du composé</u>		<u>CE₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)</u>
5	1	0,45
	2	> 3
	3	0,17
	5	0,47
	6	0,24
	7	0,75
10	8	0,21
	10	0,02
	11	0,19
	Aminophylline	16,6

15 B. Activité bronchodilatatrice et hypotensive in vivo. -

L'activité bronchodilatatrice in vivo de l'aminophylline et des composés d'essai a été évaluée conformément à une version modifiée de la méthode décrite par L.G.W. James, dans J. Pharm. Pharmac., 21, 379 (1969) par mesure de la réduction de la pression intratrachéale (PIT) chez le cobaye. La trachée d'un cobaye anesthésié est pourvue d'une canule et la PIT est enregistrée sous respiration artificielle sur un appareil polygraphique. La pression sanguine artérielle (PSA ; reflétant l'activité hypotensive) est également mesurée au cours de l'expérience. On utilise la voie intraveineuse ou la voie intraduodénale d'administration. Les résultats reproduits ci-dessous expriment l'activité bronchodilatatrice (PIT) par une valeur DE₅₀ (dose en mg/kg) entraînant une réduction de 50 % de la pression intratrachéale et l'activité hypotensive (PSA) par une valeur DE₂₀ (dose en mg/kg qui réduit de 20 % la pression sanguine artérielle). Le rapport de la DE₂₀ hypotensive à la DE₅₀ bronchodilatatrice reflète une évaluation de la séparation de l'activité bronchodilatatrice désirable d'un effet cardiovasculaire (hypotensif) indésirable chez les composés. Les composés qui présentent les plus grands rapports PSA/PIT ont la plus grande séparation d'activité bronchodilatatrice et d'effet secondaire hypotensif.

Résultats des tests intraveineux

	<u>Exemple n°</u> <u>du composé</u>	<u>(mg/kg)</u>		<u>Rapport</u>
		<u>PIT, DE₅₀</u>	<u>PSA, DE₂₀</u>	<u>PSA/PIT</u>
5	1	0,23	>1	-
	2	2,2	>1	-
	3	0,26	1,9	7,3
	5	1,4	>3	> 2,1
	6	>3	2,4	< 0,8
10	7	0,49	2,8	5,7
	8	1,5	> 3	> 2
	10	0,31	> 3	> 9,7
	11	1,1	> 3	> 2,7
	Aminophylline	0,58	1,4	2,4

Résultats des tests intraduodénaux

15	<u>Exemple n°</u> <u>du composé</u>	<u>(mg/kg)</u>		<u>Rapport</u>
		<u>PIT, DE₅₀</u>	<u>PSA, DE₂₀</u>	<u>PSA/PIT</u>
	3	1,4	13,5	9,6
	Aminophylline	5,9	9,5	1,6

20

EXEMPLE 13Compositions pharmaceutiques

A. Comprimés. - Les composés de formule (I) sont formulés en comprimés conformément à l'exemple suivant :

	<u>Matières</u>	<u>Quantité</u>
25	2-n-propoxy-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine	20,0 g
	Stéarate de magnésium	1,3 g
	Amidon de maïs	12,4 g
	Amidon de maïs gonflant	1,3 g
	Lactose	215,0 g

30 Les matières ci-dessus sont mélangées dans un mélangeur à double enveloppe, puis granulées et transformées en comprimés de 250 mg chacun. Chaque comprimé contient environ 20 mg d'ingrédient actif. Les comprimés peuvent être des comprimés sécables que l'on peut diviser en quatre, de

35 manière à pouvoir obtenir commodément des unités posologiques de 5,0 mg d'ingrédient actif.

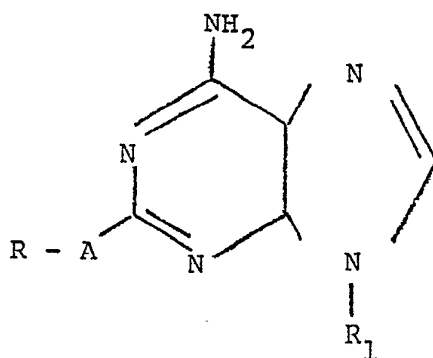
B. Capsules. - Les dérivés de purine de formule (I) sont formulés en capsules conformément à l'exemple suivant :

<u>Matières</u>	<u>Quantité</u>
2-n-propoxy-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine	50,0 g
Lactose	221,0 g
Stéarate de magnésium	4,0 g

- 5 Les matières ci-dessus sont mélangées dans un mélangeur à double enveloppe et des capsules en gélatine dure n° 1 sont chargées de 275 mg de la composition formulée. Chaque capsule contient 50 mg d'ingrédient actif.

REVENDICATIONS

1. - Un composé de formule :



dans laquelle A représente NH, S ou O,

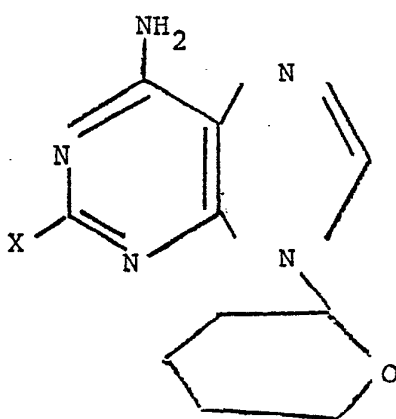
R est un groupe alkyle en C₁ à C₄ ou alkoxy inférieur ou un groupe cyclohexyle et R₁ est un groupe cyclohexyle, 2-cyclohexényle ou un résidu de pyranne, à condition que lorsque A est un groupe NH, R soit un groupe alkyle en C₁ à C₄ ou cyclohexyle et que R₁ soit un groupe cyclohexyle ou 2-cyclohexényle ; que lorsque A représente S, R soit un groupe alkyle en C₁ à C₄ et R₁ un groupe cyclohexyle ou 2-cyclohexényle ; et que lorsque A représente O, R soit un groupe alkoxy en C₁ à C₄ et R₁ un résidu de pyranne ou un sel d'addition acceptable du point de vue pharmaceutique de ce composé.

2. - La 2-méthoxy-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine, la 2-n-propoxy-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine, la 9-(2-cyclohexényl)-2-n-propylthio-9H-adénine, la 9-cyclohexyl-2-n-propylthio-9H-adénine, la 9-(2-cyclohexényl)-2-n-propylamino-9H-adénine, la 9-(2-cyclohexényl)-2-cyclohexylamino-9H-adénine, la 9-cyclohexyl-2-n-propylamino-9H-adénine ou la 9-cyclohexyl-2-cyclohexylamino-9H-adénine ou un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique de ce composé suivant la revendication 1.

3. - Une composition pharmaceutique bronchodilatatrice sous la forme posologique unitaire comprenant un

support acceptable du point de vue pharmaceutique et une quantité à effet bronchodilatateur d'un composé suivant la revendication 1 ou 2.

4. - Procédé de production d'un composé suivant la revendication 1 au cas où A est un atome d'oxygène, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de 2-halogéno-9-(tétrahydropyran-2-yl)-9H-adénine de formule :



20

- dans laquelle X est un halogène, avec un alcoolate de métal alcalin de formule ROM dans laquelle R a la définition donnée dans la revendication 1 et M est le sodium ou le potassium, dans un solvant inerte, pour produire le composé de formule (I) sous la forme de la base libre.

5. - Procédé de préparation d'un composé suivant la revendication 1, dans lequel A est un groupe NH, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser une 2-halogéno-9-(2-cyclohexényl)-9H-adénine ou une 2-halogéno-9-cyclohexyl-9H-adénine avec une amine de formule RNH_2 dans un solvant inerte pour produire la base libre du composé de formule (I).

6. - Procédé de production d'un composé de formule (I) dans laquelle A est un atome de soufre, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir une 2-halogéno-9-(2-cyclohexényl)-9H-adénine ou une 2-chloro-9-cyclohexyl-9H-adénine avec un mercaptide de métal alcalin de formule RS-alk

dans laquelle alk est le sodium, le potassium ou le lithium, dans un solvant inerte pour produire la base libre du composé de formule (I).