

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 11332

(54)

Adénosines et adénines N⁶-[aryloxy(hydroxy-2 propyl)]-substituées utiles notamment comme médicaments antihypertenseurs et compositions thérapeutiques et formes pharmaceutiques les contenant.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 H 19/16; A 61 K 31/52, 31/70; C 07 D 473/34.

(22)

Date de dépôt..... 9 juin 1981.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : *EUA*, 9 juin 1980, n° 157,693.

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 50 du 11-12-1981.

(71)

Déposant : Société dite : GD SEARLE & CO, résidant aux *EUA*.

(72)

Invention de : Robert Wallis Hamilton, Richard Elliott Lee Henderson et Barnett Sylvain Pitzele.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention concerne des adénosines et des adénines N⁶-[aryloxy(hydroxy-2 propyl)]-substituées utiles notamment comme médicaments antihypertenseurs et 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 le traitement général de l'hypertension.

10 Bien qu'il existe de nombreux agents antihypertenseurs efficaces, comme ils produisent tous des effets secondaires indésirables importants et qu'il est souvent nécessaire de changer périodiquement d'agent, on continue à rechercher de nouveaux agents.

15 On a signalé que divers dérivés de l'adénosine et de l'adénine ont diverses propriétés pharmaceutiques, telles qu'une activité antivirale, une activité d'abaissement du cholestérol sanguin et des activités cardiovasculaires. Dans le domaine cardiovasculaire, on a signalé, de sources différentes, que des dérivés de l'adénosine étaient utiles comme dilatateurs des coronaires conve-
nant au traitement de l'angine de poitrine, de l'insuffisance corona-
20 rienne et de l'infarctus du myocarde et comme inhibiteurs de l'agglutination des plaquettes sanguines.

On a signalé qu'une substitution en N⁶ produisait des dérivés de l'adénosine utiles comme agents antihypertenseurs. Voir par exemple CA82:32 C(1957) ; CA83:71866m (1975) et CA82:17136 (1975).
25 La substitution en N⁶ a également produit des agents ayant des activités très variables telles que des activités de dilatation coronarienne et d'inhibition de l'agglutination des plaquettes sanguines (CA81:78193g (1974)) ; une activité antihypercholestérolémiant (CA84:150915a (1976)) ; une activité antitumorale (Current Abstracts
30 of Chemistry, 58, numéro 605, 231440 (1975) ; et une activité favorisant la croissance (CA76:55126v (1972))).

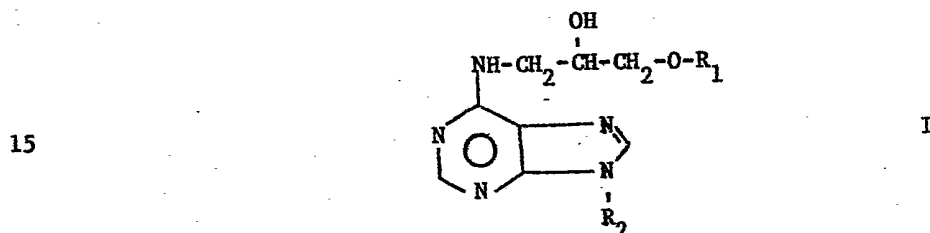
On a signalé que des dérivés en N⁶ de l'adénosine agissaient sur le coeur et la circulation sanguine, en particulier sur la circulation coronarienne (brevet des Pays Bas n° 68/12083) et on a
35 signalé que les adénosines N⁶-β-naphtyl-, N⁶-aralkyl-, N⁶-phényl- et N⁶-benzyl-substituées avaient des activités de dilatation des coronaires et d'inhibition de l'agglutination des plaquettes sanguines.

L'invention concerne des adénosines et des adénines N⁶-[aryloxy(hydroxy-2 propyl)]-substituées qui sont des agents anti-hypertenseurs puissants. Cette activité est totalement surprenante par suite des utilités très variables des adénosines et des adénines N⁶-substituées.

L'invention concerne des adénosines et des adénines N⁶-[aryloxy(hydroxy-2 propyl)]-substituées qui sont utiles comme agents antihypertenseurs.

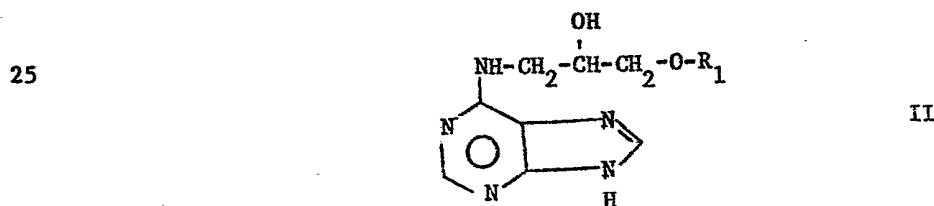
Les modes de réalisation préférés de l'invention vont maintenant être décrits de façon détaillée.

Les adénosines et les adénines N⁶-substituées de l'invention sont représentées par la formule I :



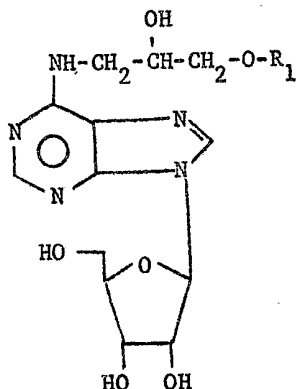
où R₁ représente un radical naphtyle, phényle, phényle substitué ou biphénylyle et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical β-ribosyle-1 ; et leurs sels convenant en pharmacie.

Lorsque R₂ représente un atome d'hydrogène, les composés de l'invention sont des adénines N⁶-substituées représentées par la formule II :



où R₁ a la même définition que dans la formule I.

Lorsque R₂ représente un radical β-ribosyle-1, les composés de l'invention sont des adénosines N⁶-substituées représentées par la formule III :



5

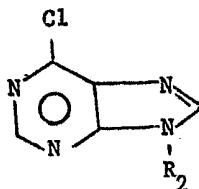
où R₁ a la même définition que dans la formule I.

10

Le composé préféré de formule I est la N⁶-[hydroxy-2 (naphtyl-1 oxy)-3 propyl]adénosine. Comme autres composés préférés on peut citer la N⁶-[hydroxy-2(naphtyl-1 oxy)-3 propyl] 9H-purine-6, la N⁶-[(acétyl-4 phénoxy)-3 hydroxy-2 propyl]adénosine, la N⁶-[(acétyl-3 phénoxy)-3 hydroxy-2 propyl]adénosine, la N⁶-[(biphényl-2 oxy)-3 hydroxy-2 propyl]adénosine et la N⁶-[hydroxy-2 (allyl-2 phénoxy)-3 propyl]adénosine.

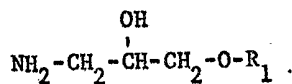
15

Selon l'invention, on obtient les composés de formule (I) ci-dessus par réaction d'un dérivé de purine de formule



20

dans laquelle R₂ est tel que défini ci-dessus avec une 1-aryloxy-2-hydroxypropylamine de formule



25

dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus, dans un solvant en présence d'un accepteur d'acide.

On a tout d'abord déterminé l'activité antihypertensive des composés de l'invention chez le rat atteint d'hypertension spontanée. On a administré une dose intragastrique initiale de 50 mg/kg à des rats mâles de 11 à 16 semaines atteints d'hypertension spontanée fournis par Laboratory Animal Supply Co., Indianapolis, Indiana, 46241, après les avoir maintenus pendant au moins une semaine dans les locaux expérimentaux. La tension artérielle initiale a été mesurée avec un pléthysmographe caudal immédiatement avant l'administration des composés à étudier. Les déterminations de la tension artérielle ont été répétées 4 et 24 heures après l'administration des composés à étudier. Des doses orales de 15 mg/kg du composé préféré ont abaissé de façon significative la tension artérielle dans cette détermination.

Les composés de l'invention sont utiles comme agents antihypertenseurs lorsqu'on les administre par voie orale à des mammifères hypertendus à des doses journalières de 1,5 à 150 mg/kg, de préférence de 15 à 50 mg/kg.

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

Exemple 1

Préparation de la N⁶-[hydroxy-2 (naphtyl-1 oxy)-3 propyl]adénosine.

On chauffe à reflux pendant 16 heures 5,0 g (0,0174 mole) de chloro-6 purine-riboside, 3,79 g (0,0174 mole) de (naphtyl-1 oxy)-3 hydroxy-2 propylamine, 3,52 g (0,0348 mole) de triéthylamine et 100 ml d'éthanol anhydre. On chasse le solvant par distillation sous vide. On soumet le résidu obtenu à un partage entre le chlorure de méthylène et l'eau. On sépare la couche organique, on la sèche sur carbonate de potassium et on la concentre sous vide. On cristallise ce résidu dans l'éthanol ou le méthanol. On sèche le produit solvaté obtenu sous vide poussé en chauffant à une température juste inférieure à son point de fusion et en élevant la température lorsque le point de fusion s'élève jusqu'à ce que la totalité du dissolvant soit éliminée.

Exemple 2

Préparation de la N⁶-[hydroxy-2 (naphtyl-1 oxy)-3 propyl] 9H-purina-
mine-6.

On obtient la N⁶-[hydroxy-2 (naphtyl-1 oxy)-3 propyl]
5 9H-purinamine-6 en remplaçant le chloro-6 purine-riboside de l'exemple 1
par 2,69 g (0,0174 mole) de chloro-6 purine.

Exemple 3

Préparation de la N⁶-[(acétyl-4 phénoxy)-3 hydroxy-2 propyl]adénosine.

On obtient la N⁶-[(acétyl-4 phénoxy)-3 hydroxy-2
10 propyl]adénosine selon le procédé de l'exemple 1 en remplaçant
l'hydroxy-2 (naphtyl-1 oxy)-3 propylamine par 3,65 g (0,017 mole)
de (acétyl-4 phénoxy)-3 hydroxy-2 propylamine.

Exemple 4

Préparation de la N⁶-[(acétyl-3 phénoxy)-3 hydroxy-2 propyl]adénosine.

On obtient la N⁶-[(acétyl-3 phénoxy)-3 hydroxy-2 pro-
15 pyl]adénosine en remplaçant l'hydroxy-2 (naphtyl-1 oxy)-3 propylamine
de l'exemple 1 par 3,65 g (0,017 mole) d'hydroxy-2 (acétyl-3 phénoxy)-
3 propylamine.

Exemple 5

20 Préparation de la N⁶-[(biphényl-2 oxy)-3 hydroxy-2 propyl]adénosine.

On obtient la N⁶-[(biphényl-2 oxy)-3 hydroxy-2 pro-
pyl]adénosine en remplaçant la (naphtyl-1 oxy)-3 hydroxy-2 propylamine
de l'exemple 1 par la (biphényl-2 oxy)-3 hydroxy-2 propylamine.

Exemple 6

25 Préparation de la N⁶-[hydroxy-2 (allyl-2 phénoxy)-3 propyl] adé-
nosine.

On obtient la N⁶-[hydroxy-2 (allyl-2 phénoxy)-3
propyl]adénosine en remplaçant la (naphtyl-1 oxy)-3 hydroxy-2 propyl-
amine de l'exemple 1 par 3,61 g (0,0174 mole) d'hydroxy-2 (allyl-2
30 phénoxy)-3 propylamine.

Exemple 7

Préparation de la N⁶-[(acétyl-4 phénoxy)-3 hydroxy-2 propyl] 9H-puri-
namine-6.

On obtient le composé désiré selon le procédé de
35 l'exemple 2 en remplaçant la (naphtyl-1 oxy)-3 hydroxy-2 propylamine
par 3,65 g (0,0174 mole) de (acétyl-4 phénoxy)-3 hydroxy-2 propylamine.

Exemple 8

Préparation de la N⁶-[(acétyl-3 phénoxy)-4 hydroxy-2 propyl] 9H-purine-6.

- On obtient le composé désiré selon le procédé de l'exemple 2 en remplaçant la (naphtyl-1 oxy)-3 hydroxy-2 propylamine par 3,65 g (0,0174 mole) de (acétyl-3 phénoxy)-3 hydroxy-2 propylamine.

Exemple 9

Préparation de la N⁶-[(biphénylyl-2 oxy)-3 hydroxy-2 propyl] 9H-purinamine-6.

- On obtient le composé désiré selon le procédé de l'exemple 2 en remplaçant la (naphtyl-1 oxy)-3 hydroxy-2 propylamine par 4,88 g (0,0174 mole) de (biphénylyl-2 oxy)-3 hydroxy-2 propylamine.

Exemple 10

- Préparation de la N⁶-[hydroxy-2 (allyl-2 phénoxy)-3 propyl] 9H-purine-6.

On obtient le composé désiré selon le procédé de l'exemple 2 en remplaçant la (naphtyl-1 oxy)-3 hydroxy-2 propylamine par 3,61 g (0,0174 mole) d'hydroxy-2 (allyl-2 phénoxy)-3 propylamine.

20 Exemple 11

Préparation de la N⁶-[acétamido-4 phénoxy)-3 hydroxy-2 propyl]adénosine.

- On obtient le composé désiré selon le procédé de l'exemple 1 en remplaçant la (naphtyl-1 oxy)-3 hydroxy-2 propylamine par 3,90 g (0,0174 mole) d'(acétamido-4 phénoxy)-3 hydroxy-2 propylamine.

Exemple 12.

Préparation de la N⁶-[(acétamido-4 phénoxy)-3 hydroxy-2 propyl]-adénosine.

- On obtient le composé désiré selon le procédé de l'exemple 2, en remplaçant la (naphtyl-1 oxy)-3 hydroxy-2 propylamine par 3,90 g (0,0174 mole) d'(acétamido-4 phénoxy)-3 hydroxy-2 propylamine.

- On administre les composés de l'invention par voie orale et on les présente sous des formes appropriées à cette voie d'administration.

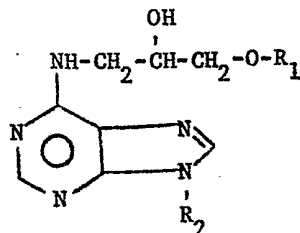
Parmi les formes solides d'administration par voie orale figurent les capsules, les comprimés, les pilules, les poudres et les granulés. Dans ces formes d'administration solides, le composé actif est mélangé à au moins un diluant inerte tel que le saccharose, 5 le lactose ou l'amidon. Ces formes d'administration peuvent également renfermer comme il est habituel des substances additionnelles autres que des diluants inertes, par exemple des lubrifiants, comme le stéarate de magnésium. Dans le cas des capsules, des comprimés et des pilules, les formes d'administration peuvent également contenir des 10 tampons. On peut de plus préparer des comprimés et des pilules ayant des revêtements à délitage intestinal.

Parmi les formes liquides d'administration orale, figurent les émulsions, solutions, suspensions, sirops et élixirs convenant en pharmacie contenant des diluants inertes couramment uti- 15 lisés dans l'art tels que l'eau. En plus des diluants inertes, ces compositions peuvent également contenir des adjuvants tels que des agents mouillants, des agents d'émulsification et de mise en suspension, et des édulcorants, des arômes et des parfums.

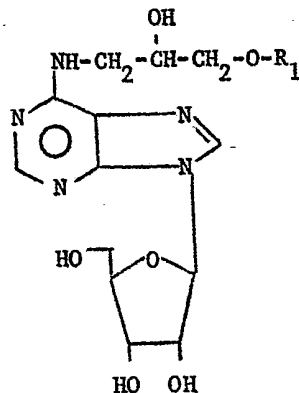
Bien entendu, diverses modifications peuvent être appor- 20 tées par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemples non limitatifs sans sortir du cadre de l'invention.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Adénosine ou adénine N-substituée caractérisée en ce qu'elle est représentée par la formule :



- où R_1 représente un radical naphtyle, phényle, phényle substitué ou biphénylyle et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical β -ribosyle-1 ; et leurs sels convenant en pharmacie.
- 10 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 représente le radical β -ribosyle-1 et le composé est représenté par la formule :



où R_1 a la même définition que dans la revendication 1.

3. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il consiste en la N^6 -[hydroxy-2 (allyl-2 phénoxy)-3 propyl]-adénosine.
- 25 4. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il consiste en la N^6 -[(acétyl-3 phénoxy)-3 hydroxy-2 propyl]-adénosine.
5. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il consiste en la N^6 -[(acétyl-4 phénoxy)-3 hydroxy-2 propyl]-
- 30 adénosine.

6. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il consiste en la N⁶-[hydroxy-2 (naphtyl-1 oxy)-3 propyl]adénosine.

7. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il consiste en la N⁶-[(biphénylyl-2 oxy)-3 hydroxy-2 propyl]-

5 adénosine.

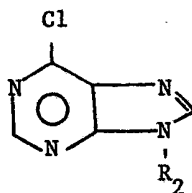
8. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₂ représente un atome d'hydrogène.

9. Composé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il consiste en la N⁶-[hydroxy-2 (naphtyl-1 oxy)-3 propyl] 9H-purinamine-6.

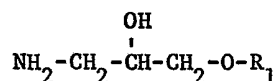
10

10. Procédé pour la préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de purine de formule

15



20 dans laquelle R₂ est tel que défini ci-dessus avec une 1-aryloxy-2-hydroxypropylamine de formule



dans laquelle R₁ est tel que défini ci-dessus, dans un solvant en présence d'un accepteur d'acide.

25 11. Nouveaux médicaments utiles notamment comme antihypertenseurs, caractérisés en ce qu'ils contiennent au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 comme composé actif.