

Brevet No **87181**
 du **28 MARS 1988**
 Titre délivré **17 NOV. 1988**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



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

28.9.88
 aj. 6m.

Demande de Brevet d'Invention

(1)

I. Requête

La société dite: SANDOZ S.A., Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle, Suisse, (2)
 représentée par Monsieur Louis EMRINGER, avocat, demeurant à Luxembourg,
 agissant en sa qualité de mandataire, (3)

dépose(nt) ce vingt-huit mars 1988-vingt-huit (4)
 à 14,30 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

(5)

**Nouveaux dérivés de l'acide furannuronique, leur préparation
 et leur utilisation comme médicaments**

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;

3. // planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 11 mars 1988;

5. la délégation de pouvoir, datée de Bâle le 23 mars 1988;

6. le document d'ayant cause (autorisation);

~~Je déclare~~ en assumant la responsabilité de ces renseignements que l'inventeur (sont): (6)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (7)
 brevet

déposée(s) en (8) à la Rép. Féd. d'Allemagne
 le (9) 6 avril 1987 sous le no. P 37 11 561.8, P 37 11 562.6, P 37 11 563.4

~~sous le no. (10)~~

au nom de (11) SANDOZ-PATENT-GMBH, Humboldtstr. 3, D-7850 Lörrach, Allemagne

élit(élient) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg 141, rue Albert
 Uden 2652 Luxembourg (12)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
 avec ajournement de cette délivrance à six (13)
 mois.

Le déposant / mandataire: Louis Emringer (14)

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
 Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 28 MARS 1988

à 14.30 heures



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

p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle,

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No. du" - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par" agissant en qualité de mandataire - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

REVENDICATION DE LA PRIORITÉ

de la demande de brevet

En Rep. Fed. d'Allemagne

Du 6 avril 1987 4 x

MÉMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

LUXEMBOURG

au nom de: SANDOZ S.A.

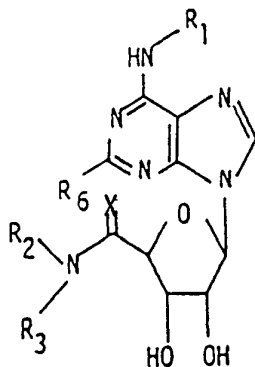
pour: Nouveaux dérivés de l'acide furnanuronique, leur
préparation et leur utilisation comme médicaments

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de l'acide furannuronique, leur préparation et leur utilisation comme médicaments.

L'invention concerne en particulier les amides et thioamides d'un acide 1'-désoxy-1'-(6-amino-9-purinyl)- β -D-ribofurannuronique substitué en position 2. Ces composés seront désignés ci-après les composés de l'invention.

Les composés de l'invention peuvent, si on le désire, être substitués par exemple sur les groupes amino libres.

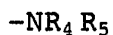
L'invention comprend notamment les composés de formule I



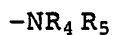
I

dans laquelle

R_1 signifie l'hydrogène; un groupe alkyle en C_1-C_6 éventuellement monosubstitué par un groupe hydroxy -SH ou



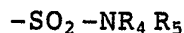
R_4 et R_5 signifiant, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ; un groupe alcényle en C_3-C_7 ; un groupe alcynyle en C_3-C_7 ; un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe hydroxy, -SH ou



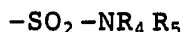
où R_4 et R_5 ont les significations données ci-dessus; un groupe (cycloalkyl en C_3-C_7) alkyle en C_1-C_3 éventuellement mono- ou disubstitué dans le reste cycloalkyle par un groupe hydroxy, -SH ou



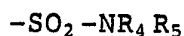
où R_4 et R_5 ont les significations données précédemment; un groupe phényle portant éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , hydroxy, -SH, alkylthio en C_1-C_4 , alkylsulfonyle en C_1-C_4 , trifluorométhyle et



où R_4 et R_5 ont les significations données précédemment; un groupe (phényl)-alkyle en C_1-C_6 dans lequel le reste phényle porte éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , hydroxy, -SH, alkylthio en C_1-C_4 , alkylsulfonyle en C_1-C_4 et

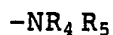


où R_4 et R_5 ont les significations données précédemment et dans lequel la chaîne alkylène en C_1-C_6 est linéaire ou ramifiée et peut éventuellement être substituée par un groupe hydroxy; un groupe (phényl)-alcényle en C_3-C_7 dans lequel le cycle phényle porte éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , hydroxy, -SH, alkylthio en C_1-C_4 , alkylsulfonyle en C_1-C_4 et



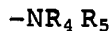
où R_4 et R_5 ont les significations données précédemment; un groupe hétéroaryle monocyclique à 5 ou 6 chaînons qui contient un ou deux atomes d'azote ou un atome d'oxygène ou de soufre et respectivement un atome d'azote; ou un groupe (hétéroaryl)alkyle en C_1-C_5 monocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant dans le reste hétéroaryle un ou deux atomes d'azote ou un atome d'oxygène ou de soufre et respectivement un atome d'azote, le reste alkylène étant linéaire ou ramifié et éventuellement substitué par un groupe hydroxy,

R_2 signifie l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 éventuellement monosubstitué par un groupe hydroxy, $-\text{SH}$ ou



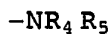
où R_4 et R_5 ont les significations données précédemment, ou un groupe cycloalkyle en C_3-C_8 ,

R_3 signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 éventuellement monosubstitué par un groupe hydroxy, $-\text{SH}$ ou



où R_4 et R_5 ont les significations données précédemment,

R_6 signifie un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , cycloalkyle en C_3-C_5 , cyano, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$ ou

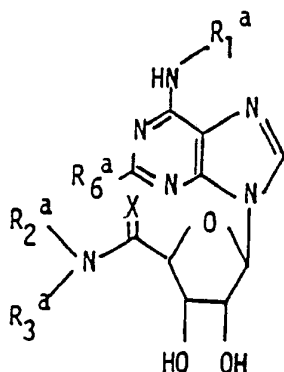


où R_4 et R_5 ont les significations données précédemment,

ment; et

X signifie =O ou =S.

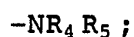
Parmi les composés de formule I, les composés préférés sont ceux répondant à la formule Ia



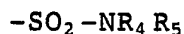
Ia

dans laquelle

R_1^a signifie l'hydrogène; un groupe alkyle en C_1-C_6 ; un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe hydroxy, -SH ou

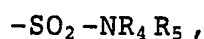


un groupe (phényl)alkyle en C_1-C_6 dans lequel le cycle phényle porte éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , hydroxy, -SH, alkylthio en C_1-C_4 , alkylsulfonyle en C_1-C_4 et

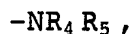


et dans lequel la chaîne alkylène en C_1-C_6 est linéaire ou ramifiée et peut éventuellement être substituée par un groupe hydroxy; ou un groupe phényle portant éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique

de 9 à 35 et les groupes alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄, hydroxy, -SH, alkylthio en C₁-C₄, alkylsulfonyle en C₁-C₄, trifluorométhyle et



R₂^a signifie l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ éventuellement monosubstitué par un groupe hydroxy, -SH ou

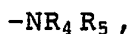


ou un groupe cycloalkyle en C₃-C₆,

R₃^a signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ éventuellement monosubstitué par un groupe hydroxy, -SH ou



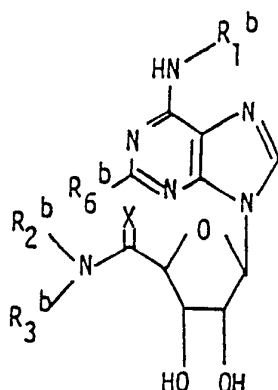
R₆^a signifie un halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35 ou un groupe alkyle en C₁-C₄, -OR₄, -SR₄ ou



X signifie =O ou =S et

R₄ et R₅ ont les significations données précédemment.

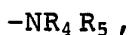
Parmi les composés de formule I, les composés spécialement préférés sont ceux répondant à la formule Ib



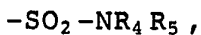
Ib

dans laquelle

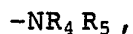
R_1^b signifie l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 éventuellement mono ou disubstitué par un groupe hydroxy, -SH ou



ou un groupe phényle portant éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , hydroxy, -SH, alkylthio en C_1-C_4 , alkylsulfonyle en C_1-C_4 , trifluorométhyle et



R_2^b signifie l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 éventuellement monosubstitué par un groupe hydroxy, -SH ou



ou un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 ,

R_3^b signifie un groupe alkyle en C_1-C_4 ,

R_6^b signifie le chlore, le brome ou un groupe alkyle en

C_1-C_4 , méthoxy, méthylthio, méthylamino ou diméthylamino,

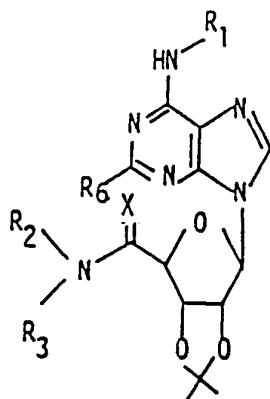
X signifie =O ou =S, et

R_4 et R_5 ont les significations données précédemment.

Par halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35, on entend le fluor, le chlore ou le brome, de préférence le chlore. Les groupes alkyle en C_1-C_4 signifient un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, i-propyle, n-butyle, i-butyle, tert.-butyle, et s'ils contiennent jusqu'à 6 atomes de carbone, également un groupe n-pentyle, i-pentyle, 3-pentyle, n-hexyle, i-hexyle, etc..., spécialement un groupe méthyle, éthyle, isopropyle ou 3-pentyle. Les groupes alcoxy en C_1-C_4 signifient un groupe méthoxy, éthoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, tert.-butoxy, et s'ils contiennent jusqu'à 6 atomes de carbone, également un groupe n-pentyloxy, i-pentyloxy, n-hexyloxy, i-hexyloxy, etc... spécialement un groupe méthoxy. Les groupes alcényle en C_3-C_7 signifient un groupe méthallyle, butényle, pentényle, etc..., la chaîne pouvant être linéaire ou ramifiée et la double liaison pouvant être dans n'importe quelle position excepté sur l'atome de carbone adjacent à l'atome d'azote. Les groupes alcynyle en C_3-C_7 signifient un groupe propynyle, butynyle, pentynyle, hexynyle, la chaîne pouvant être linéaire ou ramifiée et la triple liaison pouvant se trouver en n'importe quelle position excepté sur l'atome de carbone adjacent à l'atome d'azote. Les groupes cycloalkyle en C_3-C_7 signifient un groupe cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle, spécialement un groupe cyclopentyle. Lorsque de tels groupes sont substitués, les substituants sont en position ortho, méta ou para, avantageusement en position ortho, ortho' dans le cas d'une disubstitution ou en position para dans le cas d'une monosubstitution. Les groupes (cycloalkyl en C_3-C_7)alkyle en C_1-C_3 peuvent comporter les restes cycloalkyle et alkyle mentionnés précédemment, les substituants étant liés comme indiqué ci-des-

sus. Le groupe phényle peut être substitué en position ortho, méta ou para, de préférence en position méta et para lorsqu'il est disubstitué et en position méta ou para lorsqu'il est monosubstitué. Dans les groupes phényl-alkyle, le reste alkyle est comme indiqué ci-dessus et la substitution dans le cycle phényle est comme indiquée ci-dessus.

Les composés selon l'invention peuvent être obtenus par exemple par scission du groupe isopropylidène d'un amide ou thioamide d'un acide 1'-désoxy-1'-(6-amino-9-purinyloxy)-2'-3'-isopropylidène-β-D-ribofuranuronique substitué en position 2, par exemple un composé de formule II



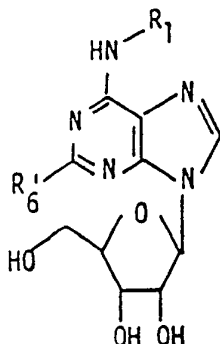
II

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_6 et X ont les significations données précédemment.

Le procédé ci-dessus est effectué avantageusement en traitant les composés de formule II par un agent qui scinde le groupe isopropylidène. L'acide trifluoroacétique s'est révélé être spécialement approprié dans ce procédé. Comme autre agent de scission, on peut citer l'acide chlorhydrique aqueux et l'acide formique aqueux.

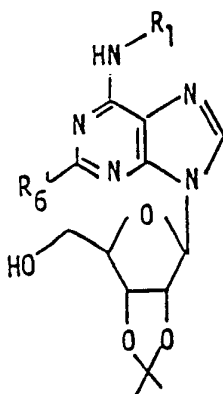
Les composés de formule II, utilisés comme produits de départ, peuvent être obtenus comme suit : on introduit un groupe protecteur isopropylidène dans un

composé de formule III



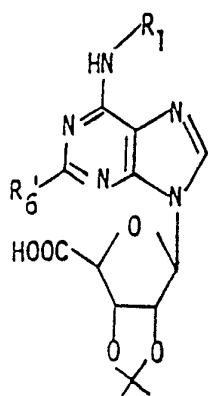
III

dans laquelle R_1 a la signification donnée précédemment et R'_6 signifie un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ou cycloalkyle en C_3-C_5 , décrit par exemple dans la DE-OS n° 1 670 175, dans le brevet britannique n° 1 075 008 et dans JOC (1968) 2583, en le faisant réagir avec l'acétone en présence d'un acide, par exemple l'acide p-toluène-sulfonique, ce qui donne un composé de formule IV



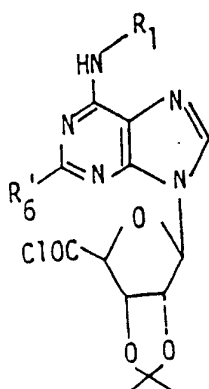
IV

dans laquelle R_1 et R'_6 ont les significations données précédemment; on oxyde ensuite selon les méthodes connues le composé de formule IV en utilisant un agent d'oxydation, par exemple le dichromate de pyridinium, ce qui donne un composé de formule V



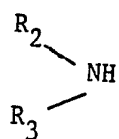
V

dans laquelle R_1 et R'_6 ont les significations données précédemment, on transforme ensuite selon les méthodes connues le composé de formule V en chlorure d'acide de formule VI



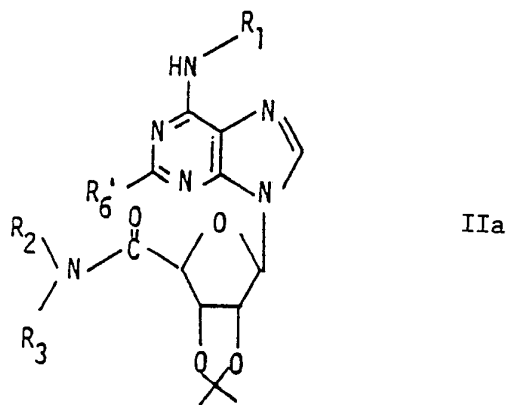
VI

dans laquelle R_1 et R'_6 ont les significations données précédemment, en utilisant un agent de chloration tel que le chlorure de thionyle, et ensuite on fait réagir le composé de formule VI selon les méthodes connues avec un composé de formule VII



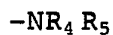
VII

dans laquelle R_2 et R_3 ont les significations données précédemment, ce qui donne les composés de formule IIa

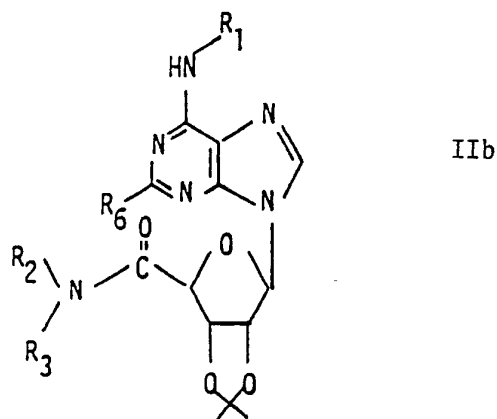


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_6 ont les significations données précédemment.

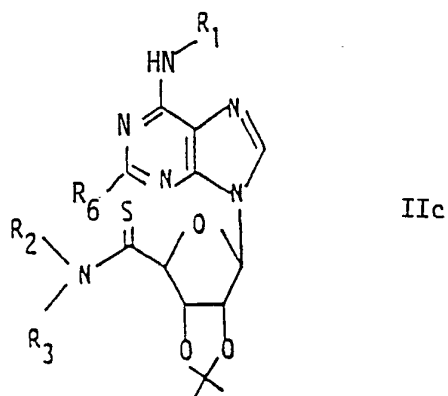
Le radical R_6'' défini ci-après, est introduit dans les composés de formule IIa, dans laquelle R_6' signifie le chlore ou le brome, en faisant réagir ces derniers avec des composés de formule HR_6'' où R_6'' signifie un groupe cyano, $-OR_4$, $-SR_4$ ou



où R_4 et R_5 ont les significations données précédemment, en milieu fortement alcalin, par exemple en présence de sodium, ou en les faisant réagir avec les amines correspondantes dans un autoclave et à des températures supérieures à 100°C . Les composés de formule IIb



où R_6 englobe les significations de R_6' et de R_6'' ,
 lesquels composés de formule IIb sont obtenus selon les
 étapes précédentes, sont transformés par thionation en
 composés de formule IIc

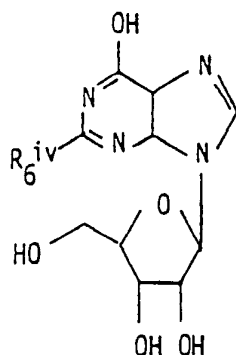


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_6 ont les significations
 données précédemment.

Le procédé de thionation (transformation d'un
 groupe -CO- en groupe -CS-) est effectué avantageusement
 en utilisant des agents de thionation connus, par exemple

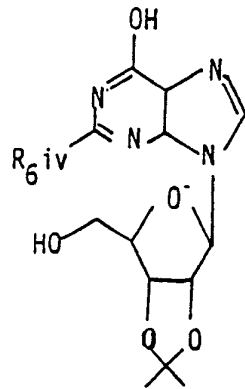
l'acide sulfhydrique, le pentasulfure de phosphore ou le réactif de Lawesson (disulfure de p-méthoxyphénylthio-phosphine). On utilise de préférence le réactif de Lawesson. La réaction même a lieu de manière connue en soi. Lorsqu'on utilise par exemple l'acide sulfhydrique, on ajoute avantageusement une quantité catalytique d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, et on opère dans un solvant polaire tel que l'acide acétique ou l'éthanol. Lorsqu'on utilise le réactif de Lawesson, on opère avantageusement dans un solvant anhydre tel que le toluène ou le chlorure de méthylène.

Un autre procédé de préparation des composés de formule IIb dans laquelle R_6 signifie un groupe alkyle en C_1-C_4 , consiste à faire réagir un 1'-désoxy-1'-(2-alkyl-6-hydroxy-9-purinyl)- β -D-ribose de formule IIIa



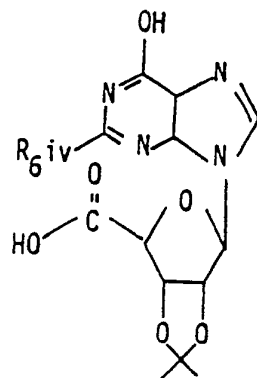
IIIa

dans laquelle R_6^{iv} signifie un groupe alkyle en C_1-C_4 , avec l'acétone en présence d'un acide, par exemple l'acide p-toluènesulfonique, ce qui donne le composé de formule IVa



IVa

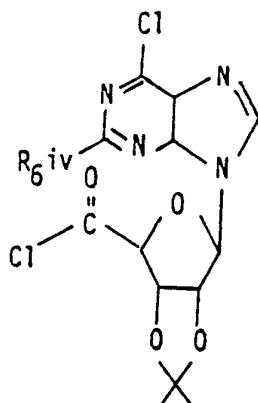
dans laquelle R_6^{iv} a la signification donnée précédemment. On oxyde ensuite le composé de formule IVa en utilisant un agent d'oxydation, par exemple le permanganate de potassium, en milieu alcalin, ce qui donne un composé de formule Va



Va

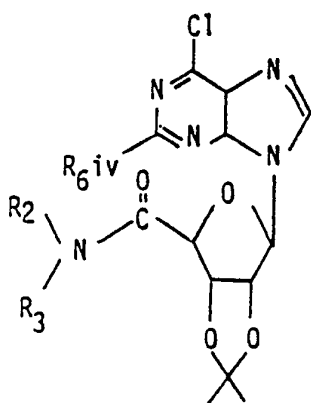
dans laquelle R_6^{iv} a la signification donnée précédemment. On traite ensuite le composé de formule Va par un agent de

chloration, par exemple l'oxychlorure de phosphore, ce qui donne un composé de formule VIa



VIa

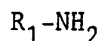
dans laquelle R_6^{iv} a la signification donnée précédemment. On fait ensuite réagir le composé de formule VIa avec un composé de formule VII tel que défini précédemment, ce qui donne un composé de formule VIIIa



VIIIa

dans laquelle R_2 , R_3 et R_6^{iv} ont les significations données précédemment, que l'on transforme en composé de formule IIb dans laquelle R_6 signifie un groupe alkyle en

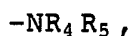
C₁-C₄, par réaction avec un composé de formule X



X

dans laquelle R₁ a la signification donnée précédemment. Les composés de formule I Ib ainsi obtenus dans lesquels R₆ signifie un groupe alkyle en C₁-C₄, peuvent être transformés par thionation comme décrit ci-dessus, en composés correspondants de formule I Ic.

Lorsque les composés de formule I comportent un groupe basique, par exemple lorsque R₁ signifie un groupe substitué par un groupe



ces composés peuvent former des sels avec des acides forts. Les sels préférés sont les chlorhydrates, les bromhydrates et les fumarates.

Les composés de l'invention peuvent être isolés et purifiés selon les méthodes connues.

Lorsque la préparation des produits de départ n'est pas décrite, ceux-ci sont connus ou peuvent être préparés selon les méthodes connues ou de manière analogue aux procédés connus ou décrits dans la présente demande.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Dans ces exemples, toutes les températures sont données en degrés celsius et sont non corrigées.

Exemple 1

N-éthylamide de l'acide 1'-désoxy-1'-(2-méthyl-6-cyclopentylamino-9-puriny)-β-D-ribofurannuronique

On maintient 1,4 g de N-éthylamide de l'acide 1'-désoxy-1'-(2-méthyl-6-cyclopentylamino-9-puriny)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribofurannuronique pendant 2 heures à 0° et pendant une heure à la température ambiante

dans 10 ml d'acide trifluoroacétique à 90%. On évapore complètement le mélange sous pression réduite et on répartit le résidu entre de l'acétate d'éthyle et de l'ammoniaque aqueuse diluée. Après lavage avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on l'évapore complètement. On dissout le résidu dans un peu de méthanol et on fait cristalliser le produit par addition d'éther diéthylique. F = 195-197°.

Le N-éthylamide de l'acide 1'-désoxy-1'-(2-méthyl-6-cyclopentylamino-9-purinyloxy)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribofurannuronique, utilisé comme produit de départ, peut être préparé par exemple comme suit :

- a) A une solution de 7,8 g de 1'-désoxy-1'-(2-méthyl-6-hydroxy-9-purinyloxy)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribose dans 120 ml d'eau et 4,8 ml d'hydroxyde de sodium 10N, on ajoute 7,5 g de permanganate de potassium et on agite le mélange pendant une heure à 30°. On ajoute ensuite 1 g d'hydrogénosulfite de sodium, on agite pendant 5 minutes et on filtre la solution incolore sur Hyflo. On concentre ensuite le filtrat à environ 30 ml sous pression réduite et on règle le pH à 4 avec de l'acide chlorhydrique concentré à 0°. L'acide 1'-désoxy-1'-(2-méthyl-6-hydroxy-9-purinyloxy)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribofurannuronique précipite sous forme de cristaux. Après lavage avec de l'acétone et séchage, il fond à 263° (décomposition).
- b) A une température du bain d'huile de 85°, on agite pendant 15 minutes 3,3 g d'acide 1'-désoxy-1'-(2-méthyl-6-hydroxy-9-purinyloxy)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribofurannuronique dans 16,8 ml d'oxychlorure de phosphore, on ajoute 1,6 ml de N,N-diéthylaniline et on agite encore pendant 2 heures à la même température. On évapore complètement le mélange sous pression réduite et on dissout le résidu dans 60 ml de tétrahydrofurane. On refroidit cette solution à -40° et on

ajoute de l'éthylamine jusqu'à réaction basique. Après 10 minutes, on verse la solution dans de l'eau glacée et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore. On chromatographie le résidu sur gel de silice avec de l'acétate d'éthyle. Le N-éthylamide de l'acide 1'-désoxy-1'-(2-méthyl-6-chloro-9-purinyloxy)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribofurannuronique se présente sous forme d'une mousse blanche ; R_f = 0,5 (acétate d'éthyle).

- c) A une température du bain d'huile à 105°, on agite pendant 1 heure 1,2 g de N-éthylamide de l'acide 1'-désoxy-1'-(2-méthyl-6-chloro-9-purinyloxy)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribofurannuronique et 1,2 ml de cyclopentylamine dans 30 ml de dioxane. Après refroidissement, on filtre, on concentre le filtrat et on chromatographie le résidu sur 60 g de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle. On obtient le N-éthylamide de l'acide 1'-désoxy-1'-(2-méthyl-6-cyclopentylamino-9-purinyloxy)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribofurannuronique à l'état pur sous forme d'une mousse blanche; R_f = 0,45 (acétate d'éthyle).

En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, on obtient les composés de formule I, dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₆ ont les significations données dans le tableau et X signifie dans tous les cas un groupe =O.

Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	Point de fusion
2	p-Méthoxyphényl	H	Et	Me	221-224°
3	Cyclopentyl	H	Et	Me	196-198°
4	Cyclopentyl	H	Et	Isopropyl	amorphe
5	Cyclopentyl	H	Et	Cl	133-135°
6	Cyclopentyl	H	Et	Br	188-190°
7	Cyclopentyl	H	Et	MeO	226-229°
8	Cyclopentyl	H	Et	MeS	amorphe
9	Cyclopentyl	H	Et	Me ₂ N	amorphe
10	Cyclopentyl	H	Et	MeHN	193-194°
11	H	H	Et	Br	240-241°
12	p-Ethoxyphényl	H	Et	Me	120-125°
13	3,4-Diméthoxyphényl	H	Et	Me	236-239°
14	3-Pentyl	H	Et	Me	181-183°
15	m-Fluorophényl	H	Et	Me	137-142°
16	p-Fluorophényl	H	Et	Me	257-259°
17	p-Chlorophényl	H	Et	Me	255-258°
18	Isopropyl	H	Et	Me	187-194°
19	p-Trifluorométhylphényl	H	Et	Me	248-250°

Le N-éthylamide de l'acide 1'-désoxy-1'-(2-chloro-6-cyclopentylamino-9-puriny)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribofurannuronique, également utile comme produit de départ pour la préparation des composés de formule II dans laquelle R₆ a la signification de R₆"', peut être préparé par exemple comme suit :

a) A 7,4 g de 1'-désoxy-1'-(2-chloro-6-cyclopentylamino-9-puriny)-β-D-ribose et 4,2 g d'acide p-toluène-sulfonique dans 120 ml d'acétone, on ajoute goutte à goutte à la température ambiante 8,8 ml d'ortho-formiate de triméthyle. Après 3 heures, on filtre le précipité et

on le lave avec de l'acétone et de l'éther diéthylique. On sèche le précipité et on l'ajoute par portions, sous agitation, à une solution de 3,6 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 150 ml d'eau et 75 ml d'acétate d'éthyle. On sépare la phase organique, on la lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore. On purifie le résidu huileux ainsi obtenu par chromatographie sur 140 g de gel de silice avec un mélange 9:1 de chlorure de méthylène et d'éthanol. Le 1'-désoxy-1'-(2-chloro-6-cyclopentylamino-9-purinyloxy)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribose à l'état pur a une valeur Rf de 0,5.

- b) On agite pendant 18 heures à la température ambiante, 8,7 g de 1'-désoxy-1'-(2-chloro-6-cyclopentylamino-9-purinyloxy)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribose et 30,5 g de dichromate de pyridinium dans 130 ml de diméthylformamide. On verse ensuite le mélange dans de l'eau et on secoue la phase aqueuse à 3 reprises avec de l'acétate d'éthyle. On extrait ensuite cette phase organique avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on acidifie l'extrait basique à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique 5N et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium, on la concentre et on la dilue avec de l'éther diéthylique, ce qui fait cristalliser l'acide 1'-désoxy-1'-(2-chloro-6-cyclopentylamino-9-purinyloxy)-β-D-ribofurannuronique. F = 246-253°.
- c) On chauffe pendant 20 minutes au bain d'huile à 45° 4 g de l'acide ci-dessus dans 40 ml de chlorure de thionyle. Lorsque le dégagement gazeux est terminé, on concentre le mélange sous pression réduite et on dissout le chlorure d'acide résultant dans 40 ml de chlorure de méthylène. On refroidit ensuite le mélange réactionnel avec un bain de glace et on y fait passer sous agitation un courant d'éthylamine gazeuse jusqu'à

réaction basique. On lave la phase de chlorure de méthylène à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore. On obtient ainsi le N-éthylamide de l'acide 1'-désoxy-1'-(2-chloro-6-cyclopentylamino-9-puriny)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribofurannuronique sous forme d'une mousse blanche. Rf = 0,7 (chlorure de méthylène / éthanol 9:1).

La préparation des composés répondant à la formule II dans laquelle R₆ a la signification de R₆"' et X signifie =O, est effectuée selon les méthodes connues par réaction du composé ci-dessus répondant à la formule IIa dans laquelle R₆' signifie le chlore, par exemple avec un alcool, une amine, etc...

Exemple 20

N-éthylthioamide de l'acide 1'-désoxy-1'-(2-méthyl-6-cyclopentylamino-9-puriny)-β-D-ribofurannuronique

a) N-éthylthioamide de l'acide 1'-désoxy-1'-(2-méthyl-6-cyclopentylamino-9-puriny)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribofurannuronique.

On agite pendant 2 heures à une température du bain d'huile de 100°, 1,7 g de N-éthylamide de l'acide 1'-désoxy-1'-(2-méthyl-6-cyclopentylamino-9-puriny)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribofurannuronique (produit de départ de l'exemple 1) avec 0,77 g de réactif de Lawesson dans 38 ml de toluène. On évapore ensuite le mélange sous pression réduite, on dissout le résidu dans 60 ml d'acétate d'éthyle et on l'agite pendant 30 minutes avec 25 g d'alumine neutre. Après filtration, on concentre le filtrat et on l'utilise tel quel pour la réaction suivante, sans autre purification. Rf= 0,7 (acétate d'éthyle).

b) N-éthylthioamide de l'acide 1'-désoxy-1'-(2-méthyl-6-cyclopentylamino-9-puriny)-β-D-ribofurannuronique. On dissout à la température ambiante 1,5 g de N-éthylthioamide de l'acide 1'-désoxy-1'-(2-méthyl-6-cyclopentylamino-9-puriny)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribofuran-

nuronique dans 7,5 ml d'acide trifluoroacétique à 90% et on laisse reposer la solution pendant 2 heures. On évapore complètement la solution sous pression réduite. On dissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle, on ajoute de l'ammoniaque et on évapore complètement sous pression réduite. Le résidu cristallisé, qui est le composé du titre, est ensuite purifié par chromatographie sur 30 g de gel de silice avec un mélange 9:1 de chlorure de méthylène et d'éthanol. Les fractions pures sont recristallisées dans un mélange éther diéthylique/pentane; F = 168-170°.

En procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 20, on obtient les composés suivants de formule I dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₆ ont les significations données dans le tableau suivant et X signifie dans tous les cas =S.

Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	Point de fusion
21	3-Pentyl	H	Et	Me	amorphe
22	p-Ethoxyphényl	H	Et	Me	202-205°
23	p-Méthoxyphényl	H	Et	Me	222-225°
24	3,4-Diméthoxyphényl	H	Et	Me	221-224°
25	4-Méthylsulfonylphényl	H	Et	Me	164-167°

Les composés de l'invention se signalent par d'intéressantes propriétés pharmacologiques et peuvent donc être utilisés en thérapeutique comme médicaments.

En particulier, les composés de l'invention exercent une activité anti-hypertensive comme il ressort des essais suivants.

On a déterminé l'affinité des composés de

l'invention sur les sites de liaison A1 et A2 de l'adénosine dans les membranes de cortex de rat ou de cortex cérébral ou de striatum de porc, selon le protocole de R.F. Bruns et coll., décrit dans *Molec. Pharmacol.* 29, 331-346 (1986). Dans cet essai, les composés de l'invention présentent une affinité sur les sites de liaison A1 à des concentrations molaires comprises entre 0,1 et 10 nM.

Dans d'autres essais, pour mettre en évidence l'activité des composés de l'invention on a étudié sur des reins de rats, isolés et sous perfusion, les paramètres suivants:

- sécrétion de la rénine
- hémodynamique rénale (vasodilatation)
- inhibition de la libération de noradrénaline à partir des terminaisons nerveuses à la suite d'une électro-stimulation des nerfs rénaux, selon le protocole de H.J. Schurek et coll. décrit sous forme de communication le 4 juin 1977 à la réunion de l'Association des Pharmacologistes, Louvain UCL, et de P.M. Vanhoutte et coll. décrit dans *Hypertension* 4, 251-256 (1982)
- mesure de la pression sanguine, du rythme cardiaque, de la production d'urine et de l'activité de la rénine dans le plasma de rats éveillés privés de NaCl, normotendus ou spontanément hypertendus, auxquels on a implanté des cathéters dans l'aorte abdominale et la veine cave, après administration des composés de l'invention par voie intraveineuse ou sous forme de perfusion ou d'une injection rapide, selon le protocole de J.F.M. Smits et coll. décrit dans *Am.J. Physiol.* 247, R1 003-R1 008 (1984).

D'après les résultats des essais, aussi bien l'inhibition de la sécrétion de la rénine et de la libération de la noradrénaline à partir des terminaisons nerveuses, que la vasodilatation directe, contribuent à conférer une activité anti-hypertensive aux composés de l'invention.

Chez le rat, les composés de l'invention réduisent la pression sanguine lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse à des doses comprises entre 0,01 et 1 mg/kg.

Il ressort de ces essais que les composés de l'invention sont utiles non seulement comme agents anti-hypertenseurs, mais également comme agents exerçant un effet sur la vasodilatation coronaire. Ils protègent en outre l'endothélium vasculaire en inhibant l'agrégation plaquettaire et en activant les leucocytes. De plus, ils réduisent également les taux des lipides dans le sang.

Les composés préférés sont les composés des exemples 1, 2, 5, 11, 14, 15 et 20, spécialement ceux des exemples 1, 2, 5 et 11.

Pour l'application en thérapeutique des composés de l'invention comme anti-hypertenseurs, la dose à administrer dépendra de la substance utilisée, du patient, du mode d'administration et du traitement désiré. En général, on obtient des résultats satisfaisants en administrant les composés de l'invention à une dose quotidienne comprise entre environ 10 et 500 mg, administrée en 2 ou 4 doses fractionnées ou sous une forme à libération prolongée; pour une administration, par exemple par voie orale ou parentérale, les doses unitaires peuvent contenir entre environ 5 et 250 mg de substance active, en association avec un véhicule solide ou liquide pharmacologiquement acceptable.

Les composés de l'invention peuvent être administrés sous une forme pharmaceutiquement acceptable, par exemple sous forme libre ou, lorsque des groupes basiques sont présents, sous forme de sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention concerne donc les composés de l'invention pour l'utilisation comme médicaments, en particulier comme anti-hypertenseurs.

L'invention concerne également l'utilisation des

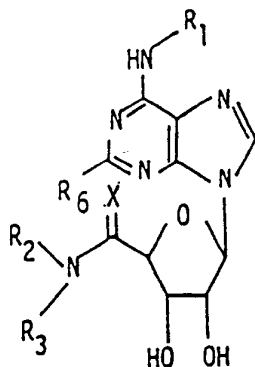
composés de l'invention pour la préparation d'un médicament approprié pour le traitement de la pression sanguine élevée.

En tant que médicaments, les composés de l'invention peuvent être administrés sous forme de compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention en association avec un diluant ou véhicule pharmaceutiquement acceptable. De telles compositions, qui font également partie de l'invention, peuvent être préparées selon les méthodes habituelles et se présenter par exemple sous forme de solutions ou de comprimés.

REVENDEICATIONS

1.- Les amides et thioamides d'un acide 1'-désoxy-1'-(6-amino-9-puriny)- β -D-ribofurannuronique substitué en position 2.

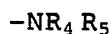
2.- Les composés répondant à la formule I



I

dans laquelle

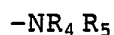
R₁ signifie l'hydrogène; un groupe alkyle en C₁-C₆ éventuellement monosubstitué par un groupe hydroxy -SH ou



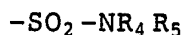
R₄ et R₅ signifiant, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄; un groupe alcényle en C₃-C₇; un groupe alcynyle en C₃-C₇; un groupe cycloalkyle en C₃-C₇ éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe hydroxy, -SH ou



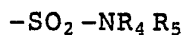
où R₄ et R₅ ont les significations données ci-dessus; un groupe (cycloalkyl en C₃-C₇)alkyle en C₁-C₃ éventuellement mono- ou disubstitué dans le reste cycloalkyle par un groupe hydroxy, -SH ou



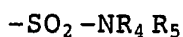
où R_4 et R_5 ont les significations données précédemment; un groupe phényle portant éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , hydroxy, -SH, alkylthio en C_1-C_4 , alkylsulfonyle en C_1-C_4 , trifluorométhyle et



où R_4 et R_5 ont les significations données précédemment; un groupe (phényl)-alkyle en C_1-C_6 dans lequel le reste phényle porte éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , hydroxy, -SH, alkylthio en C_1-C_4 , alkylsulfonyle en C_1-C_4 et



où R_4 et R_5 ont les significations données précédemment et dans lequel la chaîne alkylène en C_1-C_6 est linéaire ou ramifiée et peut éventuellement être substituée par un groupe hydroxy; un groupe (phényl)-alcényle en C_3-C_7 dans lequel le cycle phényle porte éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , hydroxy, -SH, alkylthio en C_1-C_4 , alkylsulfonyle en C_1-C_4 et



où R_4 et R_5 ont les significations données précédemment; un groupe hétéroaryle monocyclique à 5 ou 6

chaînon qui contient un ou deux atomes d'azote ou un atome d'oxygène ou de soufre et respectivement un atome d'azote; ou un groupe (hétéroaryl)alkyle en C₁-C₅ monocyclique à 5 ou 6 chaînon contenant dans le reste hétéroaryle un ou deux atomes d'azote ou un atome d'oxygène ou de soufre et respectivement un atome d'azote, le reste alkylène étant linéaire ou ramifié et éventuellement substitué par un groupe hydroxy,

R₂ signifie l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ éventuellement monosubstitué par un groupe hydroxy, -SH ou



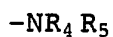
où R₄ et R₅ ont les significations données précédemment, ou un groupe cycloalkyle en C₃-C₈,

R₃ signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ éventuellement monosubstitué par un groupe hydroxy, -SH ou



où R₄ et R₅ ont les significations données précédemment,

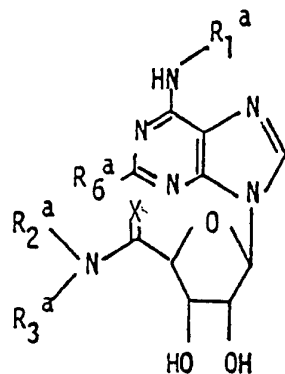
R₆ signifie un halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, cycloalkyle en C₃-C₅, cyano, -OR₄, -SR₄ ou



où R₄ et R₅ ont les significations données précédemment; et

X signifie =O ou =S.

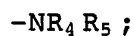
3.- Les composés de formule Ia



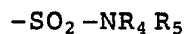
Ia

dans laquelle

R_1^a signifie l'hydrogène; un groupe alkyle en C_1-C_6 ; un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe hydroxy, -SH ou

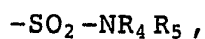


un groupe (phényl)alkyle en C_1-C_6 dans lequel le cycle phényle porte éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , hydroxy, -SH, alkylthio en C_1-C_4 , alkylsulfonyle en C_1-C_4 et

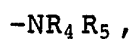


et dans lequel la chaîne alkylène en C_1-C_6 est linéaire ou ramifiée et peut éventuellement être substituée par un groupe hydroxy; ou un groupe phényle portant éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , hydroxy, -SH, alkylthio en C_1-C_4 , alkylsulfo-

nyle en C₁-C₄, trifluorométhyle et

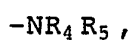


R₂^a signifie l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ éventuellement monosubstitué par un groupe hydroxy, -SH ou

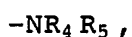


ou un groupe cycloalkyle en C₃-C₆,

R₃^a signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ éventuellement monosubstitué par un groupe hydroxy, -SH ou



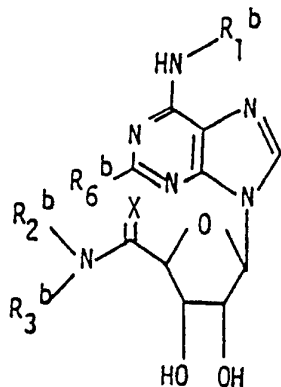
R₆^a signifie un halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35 ou un groupe alkyle en C₁-C₄, -OR₄, -SR₄ ou



X signifie =O ou =S et

R₄ et R₅ ont les significations données à la revendication 2.

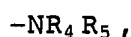
4.- Les composés de formule Ib



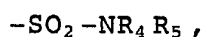
Ib

dans laquelle

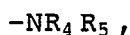
R_1^b signifie l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 , éventuellement mono ou disubstitué par un groupe hydroxy, -SH ou



ou un groupe phényle portant éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en C_1-C_4 , alcoxy en C_1-C_4 , hydroxy, -SH, alkylthio en C_1-C_4 , alkylsulfonyle en C_1-C_4 , trifluorométhyle et



R_2^b signifie l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 éventuellement monosubstitué par un groupe hydroxy, -SH ou



ou un groupe cycloalkyle en C_3-C_6 ,

R_3^b signifie un groupe alkyle en C_1-C_4 ,

R_6^b signifie le chlore, le brome ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , méthoxy, méthylthio, méthylamino ou diméthylamino,

X signifie =O ou =S, et

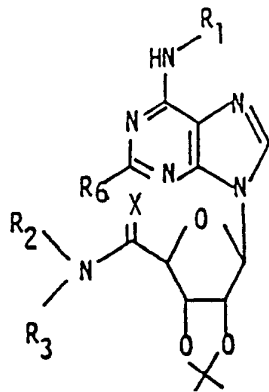
R_4 et R_5 ont les significations données à la revendication 2.

5.- Le N-éthylamide de l'acide 1'-désoxy-1'-(2-méthyl-6-p-méthoxyphénylamino-9-puriny)- β -D-ribofurannuronique.

6.- Un procédé de préparation des composés spécifiés à la revendication 1, caractérisé en ce qu'on

scinde le groupe protecteur isopropylidène d'un amide ou thioamide d'un acide 1'-désoxy-1'-(6-amino-9-puriny)-2',3'-isopropylidène-β-D-ribofurannuronique substitué en position 2.

7.- Un procédé de préparation des composés de formule I spécifié à la revendication 2, caractérisé en ce qu'on scinde le groupe isopropylidène d'un composé de formule II



II

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_6 et X ont les significations données à la revendication 2.

8.- Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour l'utilisation comme médicament.

9.- Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme substance active, un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, en association avec un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

10.- L'utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la préparation d'un médicament approprié pour le traitement de la pression sanguine élevée.