



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 401/06

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

620 211

⑳ Numéro de la demande: 1102/77

㉔ Date de dépôt: 28.01.1977

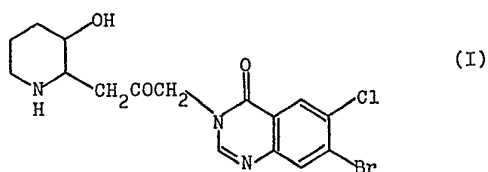
㉔ Priorité(s): 29.01.1976 FR 76 02413

㉔ Brevet délivré le: 14.11.1980

㉔ Fascicule du brevet
publié le: 14.11.1980㉔ Titulaire(s):
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)㉔ Inventeur(s):
Jean Jolly, Fontenay-sous-Bois (FR)
Primo Rizzi, Villemomble (FR)
Jean André Grandadam, Saint-Maur-des-Fosses (FR)㉔ Mandataire:
A. Braun, Basel

⑤④ Procédé de préparation d'une nouvelle quinazolinone et de ses sels.

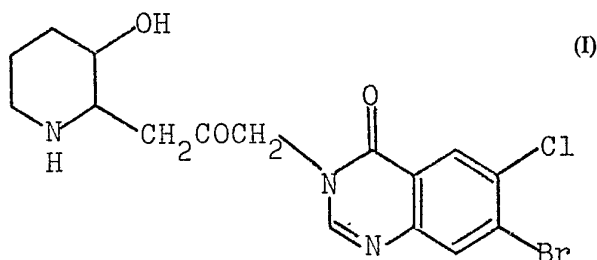
⑤⑦ On prépare une quinazolinone dextrogyre de formule:



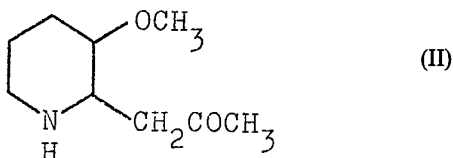
sous forme de son bromhydrate, par une synthèse en plusieurs stades partant du bromhydrate du dl-trans (3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone. On peut ensuite convertir le bromhydrate obtenu en la base libre, par action d'un agent basique, et transformer la base obtenue en un autre sel. Le composé dextrogyre et ses sels se distinguent, par rapport à la quinazolinone racémique, par une activité anticoccidienne plus intense, sans que la toxicité croisse parallèlement. On peut donc les utiliser pour préparer des compositions anticoccidiennes, notamment sous forme de compositions alimentaires pour animaux.

REVENDECATIONS

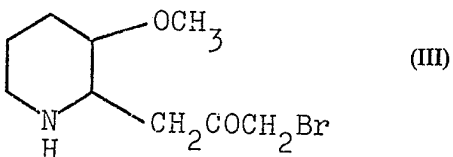
1. Procédé de préparation du bromhydrate de la 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre de formule:



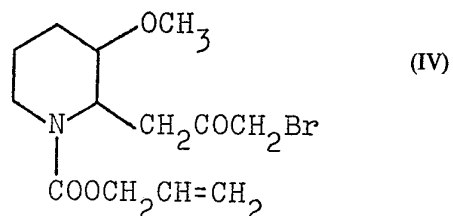
caractérisé en ce que l'on dédouble un sel d'addition d'acide du d,l-trans (3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone de formule:



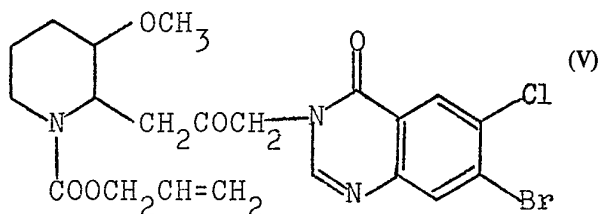
on sépare l'isomère dextrogyre et le traite par l'acide bromhydrique, pour obtenir le bromhydrate de la trans 3-bromo 1-(3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone de formule:



on bloque l'atome d'azote de la pipéridine par action du chloroformiate d'allyle, pour obtenir la d-trans 1-allyloxycarbonyl 2-(ω-bromoacétonyl) 3-méthoxy pipéridine de formule:



on condense cette dernière avec la 6-chloro 7-bromo 3,4-dihydro 4-quinazolinone, pour obtenir la 7-bromo 6-chloro 3-[3-(1-allyloxycarbonyl 3-méthoxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone de formule:



et on soumet ce composé à l'action de l'acide bromhydrique.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dédoublement est effectué à l'aide de l'acide lévogyre 3-hydroxy 7-méthoxy 2,3a,4,5-tétrahydro (3H) benz(e)indène 1-carboxylique.

3. Procédé de préparation de la 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre de formule I ci-dessus, ainsi que de ses sels d'addition avec les acides autres que l'acide bromhydrique, caractérisé en ce que l'on

prépare par le procédé selon la revendication 1 le bromhydrate dudit composé et qu'on fait agir un agent basique sur le bromhydrate.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le dédoublement est effectué à l'aide de l'acide lévogyre 3-hydroxy 7-méthoxy 2,3a,4,5-tétrahydro (3H) benz(e)indène 1-carboxylique.

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de la 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre, ainsi que de ses sels d'addition avec les acides.

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer en particulier ceux formés avec des acides minéraux, tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique ou phosphorique, avec des acides carboxyliques, tels que les acides acétique, benzoïque, tartrique, fumarique ou maléique, ou avec des acides sulfoniques, tels que les acides méthanesulfonique ou paratoluène-sulfonique.

L'invention a pour objet notamment un procédé de préparation du bromhydrate de 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre.

La 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone est un composé connu sous sa forme racémique: elle peut être préparée, par exemple, selon le procédé indiqué dans le brevet français N° 1550956.

On vient de découvrir maintenant un procédé de préparation de la 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre ainsi que de ses sels d'addition avec les acides.

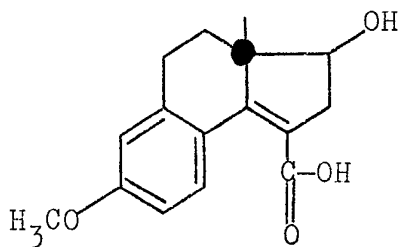
Ce procédé consiste à dédoubler un sel d'addition d'acide, par exemple le bromhydrate, de la d,l-trans 1-(3-méthoxy-2-pipéridyl)-2-propanone, à séparer l'isomère dextrogyre et à transformer celui-ci en 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre de la façon suivante:

On forme et transforme le bromhydrate de trans 3-bromo 1-(3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone en bromhydrate de trans 3-bromo 1-(3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone par action de l'acide bromhydrique, par exemple selon le procédé indiqué dans le brevet américain N° 2775597, on bloque l'atome d'azote de la pipéridine par le groupement allyloxycarbonyl par action du chloroformiate d'allyle, par exemple selon le procédé indiqué dans «J. Org. Chem.» 20, 118 à 142 (1955), pour obtenir le 1-allyloxycarbonyl-2-(ω-bromoacétonyl)-3-méthoxypipéridine, on condense le produit ainsi obtenu avec la 6-chloro 7-bromo 3,4-dihydro 4-quinazolinone, par exemple selon le procédé

indiqué dans le brevet français N° 1550956, pour obtenir la 7-bromo 6-chloro 3-[3-(1-allyloxycarbonyl 3-méthoxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone, et on soumet le produit ainsi obtenu à l'action de l'acide bromhydrique, par exemple selon le procédé indiqué dans le brevet français N° 1550956, pour obtenir le bromhydrate de 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone. Selon un second procédé, on transforme le produit ainsi obtenu en 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone par action d'un agent basique et, si désiré, on transforme le produit obtenu en sel d'addition avec les acides, selon les procédés usuels.

En utilisant ce procédé, à partir du bromhydrate de trans (3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone dextrogyre, on obtient la 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention, l'agent de dédoublement utilisé est l'acide 3-hydroxy 7-méthoxy 2,3a,4,5-tétrahydro (3H)-benz(e)indène 1-carboxylique lévogyre, c'est-à-dire l'acide lévogyre répondant à la formule:



Cet acide est un produit connu; il peut être préparé notamment selon le procédé indiqué dans le brevet français N° 1205651.

Les produits utilisés comme produits de départ du procédé de l'invention sont des produits connus; ils peuvent être préparés par exemple selon le procédé indiqué dans «J. Org. Chem.», 20, 118 à 142 (1955).

Dans l'un et l'autre procédé, on obtient, à titre de produit intermédiaire nouveau, le bromhydrate de trans 3-méthoxy-2-pipéridyl) 2-propanone dextrogyre.

La 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone racémique et ses sels d'addition avec les acides sont des produits connus pour leur très intéressante activité anticoccidienne. Or, il vient d'être découvert que la 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre et ses sels d'addition avec les acides présentent des propriétés encore plus intéressantes: c'est ainsi, par exemple, que le bromhydrate de 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre présente une activité anticoccidienne trois fois plus intense que le composé racémique correspondant, tout en étant 1,8 fois plus toxique seulement, comme l'indiquent les résultats de tests donnés plus loin dans la partie expérimentale.

Si l'on pouvait s'attendre à ce que la toxicité croisse avec l'activité anticoccidienne, il est surprenant que cette activité croisse beaucoup plus vite que la toxicité; cela est dû probablement à une inhibition de l'isomère actif par l'isomère inactif. Ainsi, la 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy-2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre et ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être employés comme médicaments vétérinaires.

Plus particulièrement, le bromhydrate de 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre peut être employé comme médicament vétérinaire.

Ces médicaments peuvent être utilisés, en particulier, chez la volaille, les ovins et les bovins pour lutter contre la coccidiose.

La 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre, ainsi que ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être employés pour la préparation de compositions pharmaceutiques vétérinaires, renfermant, à titre de principe actif, ladite quinazolinone dextrogyre ou l'un au moins desdits sels.

Ces compositions seront utilisées, de préférence, par voie orale; elles peuvent être présentées sous forme de poudres, de comprimés, de comprimés enrobés, de cachets, de capsules, de granulés, d'émulsions ou de sirops.

Le ou les principes actifs peuvent être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie utile est habituellement comprise entre 0,5 et 10 parties de produit actif par million de la quantité de nourriture ingérée par l'animal. La posologie est donc comprise, par exemple, entre 20 et 100 γ de produit actif pour un poulet mangeant entre 40 et 200 g de nourriture par jour.

La quinazolinone dextrogyre, obtenue par le procédé de l'invention, ainsi que ses sels d'addition avec les acides pharma-

ceutiquement acceptables sont très souvent incorporés aux compositions alimentaires qui renferment alors au moins un produit défini ci-dessus, associé à un mélange nutritif adapté à l'alimentation animale. Le mélange nutritif peut varier selon l'espèce animale: il peut renfermer, par exemple, du soja, de la farine de viande, des hydrolysats de protéine, des tourteaux de coprah ou d'arachide, de la mélasse, du son, des sels minéraux, etc.

Les compositions alimentaires définies ci-dessus renferment, par exemple, de 5 à 50 parties par million des produits définis ci-dessus.

Il va être donné maintenant des exemples de mise en œuvre de l'invention.

Exemple 1:

15 Préparation du bromhydrate de la 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre.

Stade A: Préparation du bromhydrate de trans (3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone dextrogyre

20 Stade A₁: Préparation du trans (3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone

On introduit 500 g de bromhydrate de trans (3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone dans 500 cm³ d'eau glacée. On ajoute à la solution ainsi obtenue 250 g de potasse. On extrait au chlorure de méthylène, réunit les phases organiques et les sèche. On ajoute 25 g de noir de charbon et filtre. On concentre sous pression réduite et obtient 338,5 g de trans (3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone sous la forme d'huile que l'on utilise telle quelle dans le stade suivant.

Stade A₂: Sel d'addition de l'acide lévogyre 3-hydroxy 7-méthoxy 2,3a,4,5 tétrahydro (3H)-benz(e)indène 1-carboxylique et du trans (3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone

35 On introduit 240 g de 1β-hydroxy 3-carboxy-6-méthoxy 9αβ-méthyl 1,2,3α,8,9,9a-hexahydro Δ3(3a)-benz(e)indène gauche dans 10,5 l d'acétone anhydre. On ajoute à la suspension obtenue 150 g du produit préparé au stade A₁. On maintient la solution ainsi obtenue sous agitation pendant 19 h. On essore, lave et sèche le produit obtenu. On obtient ainsi, après purification, 121,7 g du sel d'addition acide de l'acide lévogyre-3-hydroxy 7-méthoxy 2,3a,4,5-tétrahydro (3H)-benz(e)indène 1-carboxylique et du trans (3-méthoxy-2-pipéridyl) 2-propanone fondant vers 160°C.

45 Stade A₃: Préparation du trans (3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone dextrogyre

On introduit 100 g du produit préparé au stade précédent (A₂) dans 200 cm³ d'eau déminéralisée. On introduit ensuite, à 0°C, 50 g de potasse en pastilles. On extrait au chlorure de méthylène, réunit les phases chlorométhyléniques et les sèche. On filtre. On obtient une solution limpide que l'on concentre à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 38,7 g de trans (3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone de dextrogyre.

55 Stade A₄: Préparation du bromhydrate de trans (3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone dextrogyre

On introduit 38,7 g du produit préparé au stade A₃ dans 160 cm³ d'une solution isopropanolique d'acide bromhydrique titrant 15,5 g d'acide bromhydrique pour 100 cm³. On refroidit à 20°C, laisse 30 mn au repos à 20°C. On essore et lave à l'isopropanol et sèche à 40°C. On obtient 50,4 g de bromhydrate de trans (3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone dextrogyre fondant à 196°C [α]_D²⁰ (1% méthanol) + 41 ± 1°C.

65 Stade B: Bromhydrate de trans 3-bromo 1-(3-méthoxy 2-pipéridyl) 2-propanone dextrogyre

On opère comme il est indiqué dans le brevet américain N° 2775597; on fait réagir le bromhydrate de trans 1-(3-méthoxy

2-pipéridyl) 2-propanone avec une solution d'acide bromhydrique à 15% dans l'acide acétique pendant 2 h à la température ambiante. Après évaporation à sec sous vide, on obtient le bromhydrate de trans 3-bromo 1-(3-méthoxy-2-pipéridyl) 2-propanone dextrogyre fondant à 143° C. $[\alpha]_D^{20}$ (1% méthanol) + 25° C.

Stade C: 1-Allyloxycarbonyl 2-(ω -bromoacétonyl) 3-méthoxy pipéridine lévogyre

On opère comme il est indiqué dans «J. Org. Chem.», 20 (1955), 118 et suivantes: on dissout le produit obtenu au stade B dans du chloroforme. On refroidit la solution à l'aide d'un bain de glace et la neutralise au moyen d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On ajoute du chloroformiate d'alcoyle. On maintient la solution sous agitation dans le bain de glace pendant 1 ½ h. La phase chloroformique est lavée à l'acide chlorhydrique 1N, séchée sur sulfate de magnésie, et évaporée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi le 1-allyloxycarbonyl 2-(ω -bromoacétonyl) 3-méthoxypipéridine lévogyre. $[\alpha]_D^{20}$ (1% méthanol) - 41° C.

Stade D: 7-Bromo 6-chloro 3-[3-(1-allyloxycarbonyl 3-méthoxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone lévogyre

On opère comme il est indiqué dans le brevet français N° 1550956. On dissout le produit obtenu au stade C dans du méthoxyde de sodium 1,1N. On ajoute la 6-chloro 7-bromo 3,4-dihydro 4-quinazolinone dissoute dans du méthanol. On agite le mélange ainsi obtenu pendant 4 h à la température ambiante. On évapore le solvant, reprend à l'eau, et extrait au chloroforme. On sèche, évapore les phases chloroformiques et obtient la 7-bromo 6-chloro 3-[3-(1-allyloxycarbonyl 3-méthoxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone lévogyre fondant à 112° C. $[\alpha]_D^{20}$ (1% méthanol) - 12° C.

Stade E: Bromhydrate de 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre

On opère comme il est indiqué dans le brevet français N° 1550956. On dissout, dans une solution aqueuse d'acide bromhydrique à 48%, le produit obtenu au stade D. On chauffe au reflux pendant 1 h. On évapore à sec la solution obtenue. On chauffe le résidu au reflux dans de l'éthanol pendant 30 mn. On filtre et obtient ainsi le bromhydrate de 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone. $[\alpha]_D^{20}$ (1% méthanol à 50% eau) + 6 ± 1° C.

Exemple 2:

Préparation de la 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre.

On introduit le produit préparé à l'exemple 1 dans du méthanol, ajoute à la suspension ainsi obtenue une solution méthanolique de potasse (à 10 g de potasse pour 100 cm³). On maintient l'agitation pendant 30 mn à 20° C, lave au méthanol, à l'eau et sèche. On obtient ainsi la 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone dextrogyre fondant à 205° C.

$[\alpha]_D^{20}$ (1% diméthylformamide) + 7,5° C.

Etude de l'activité coccidiostatique

L'activité coccidiostatique du produit de l'exemple 1 (produit A) a été étudiée en comparaison avec celle de la 7-bromo 6-chloro 3-[3-(3-hydroxy 2-pipéridyl)acétonyl] 4-(3H) quinazolinone (produit A-B) de la manière suivante. On élève des poussins pendant 14 j. Le 14^e j, on les pèse et les répartit en trois lots de treize animaux et on leur donne:

- 10 — ou une ration alimentaire contenant A (1 ppm);
 - ou une ration alimentaire contenant A-B (3 ppm);
 - ou une ration alimentaire ne contenant aucun additif.
- Le 15^e j, on infeste des poussins avec des coccidies *Eimeria tenella*.

15 Le 22^e j, on pèse les animaux et la nourriture restante.

On prélève les caecums et on note les lésions caecales.

On note:

1. Le gain de poids (ou la perte de poids) des animaux par rapport aux animaux ayant reçu le produit A-B.
- 20 2. L'indice de consommation, c'est-à-dire la quantité d'aliment consommé par rapport au gain de poids. Cet indice est d'autant plus élevé que les animaux sont plus malades.
3. L'intensité des lésions appréciée par une échelle de notation allant de 1 à 6.

Les résultats sont réunis dans le tableau suivant:

	Animaux ayant reçu A 1 ppm	Animaux ayant reçu A-B 3 ppm	Témoins contaminés
30 Gain de poids (g)	103,07 + 14,14%	90,30 0%	43,07 - 52,30%
35 Indice de consommation	1,807	2,018	3,791
40 Lésions	1,65	2,38	4,84

Conclusion: Le produit A présente une activité coccidiostatique environ 3 fois plus intense que celle du racémique A-B.

Etude de la toxicité aiguë:

45 La toxicité aiguë par voie orale des produits A et A-B a été déterminée chez des souris femelles Swiss selon la méthode de Finney.

Les résultats exprimés en DL 50 (la DL 50 étant la dose qui provoque la mortalité de 50% des animaux) ont été les suivants:

50	Produit A	DL 50 = 3,7 mg/kg
	Produit A-B	DL 50 = 6,8 mg/kg

55 *Conclusion:* La toxicité aiguë du produit A est environ 1,8 fois plus élevée que celle du produit A-B.