

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 550 197

②1 N° d'enregistrement national :

83 12946

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 239/78; A 61 K 31/495.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 5 août 1983.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPi « Brevets » n° 6 du 8 février 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : SHOWA DENKO K.K. —
JP.

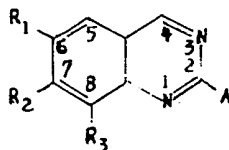
⑦2 Inventeur(s) : Masayuki Ishikawa, Akiko Sugimoto, No-
riko Takahashi, Hiroshi Azuma et Yoshimi Takashima.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Armengaud Jeune, Casanova et
Lepeudry.

⑤4 Quinazolines substituées en positions 2, 6, 7, 8, leur procédé de production, et médicaments les contenant.

⑤7 L'invention concerne une composition pharmaceutique
contenant une quinazoline substituée en positions 2, 6, 7, 8,
représentée par la formule :



dans laquelle R₁ et R₃ représentent chacun un groupe alkyle
inférieur, R₂ représente un groupe (alkoxy inférieur) carbonyle,
et A représente un groupe alkyle inférieur, ou un groupe
phényle ou benzyle qui est non substitué ou substitué par un
substituant choisi dans la classe comprenant les atomes d'ha-
logène, un groupe trifluorométhyle et des groupes alkyle infé-
rieur.

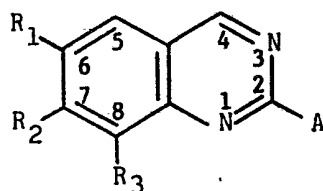
Application au domaine pharmaceutique.

FR 2 550 197 - A1

D

La présente invention concerne de nouveaux composés qui ne sont pas décrits dans la littérature, et une composition pharmaceutique contenant un de ces composés nouveaux comme ingrédient actif.

5 Plus particulièrement, la présente invention se rapporte à une quinazoline substituée en positions 2, 6, 7, 8 représentée par la formule suivante :



10 dans laquelle R_1 et R_3 représentent chacun un groupe alkyle inférieur, R_2 représente un groupe (alkoxy inférieur)carbonyle, et A représente un groupe alkyle inférieur, ou un groupe phényle ou benzyle qui est non substitué ou substitué par un substituant choisi dans la classe comprenant les atomes d'halogène, un groupe trifluorométhyle et les groupes alkyle inférieur,
15 et son sel d'addition d'acide.

L'invention se rapporte également à un procédé de production du composé de formule (I) et à une composition pharmaceutique contenant le composé de formule (I) comme
20 ingrédient actif.

La Demanderesse a effectué des recherches sur la mise au point de dérivés de quinazoline utiles en tant que médicaments, et elle a finalement réussi à réaliser la synthèse des quinazolines substituées en positions 2, 6, 7, 8
25 de formule (I) et de leurs sels d'addition d'acides. Elle a également découvert que les composés de formule (I) et leurs sels d'addition d'acides étaient des composés nouveaux qui ne sont pas décrits dans la littérature, et qui sont des composés utiles pour prévenir et traiter les

troubles de la circulation en exerçant une inhibition de l'agrégation des plaquettes et une action vasodilatatrice.

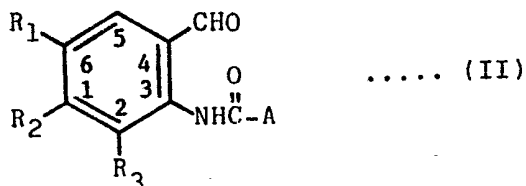
La présente invention se propose par conséquent de fournir de nouveaux composés de formule (I) et leurs
5 sels d'addition d'acides.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé de production des composés de formule (I) et de leurs sels d'addition d'acides.

Un autre but encore de la présente invention est
10 de fournir une composition pharmaceutique comprenant le composé de formule (I) et/ou son sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable qui est utile dans le traitement des troubles de la circulation du système circulatoire.

Les buts et avantages ci-dessus ainsi que d'au-
15 tres de la présente invention seront évidents d'après la description qui va suivre.

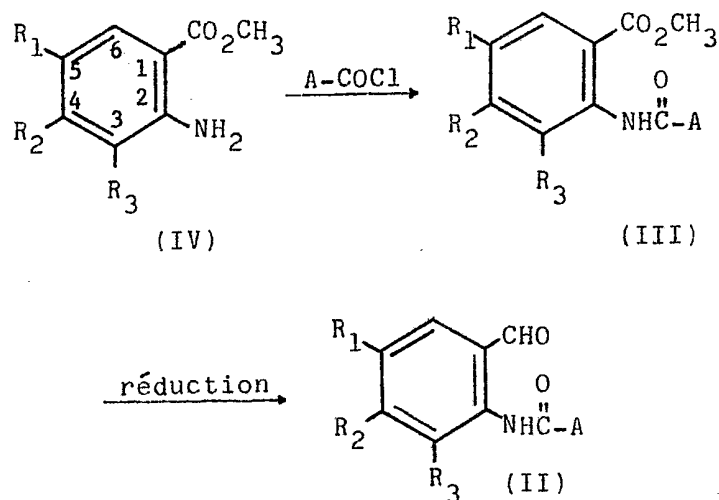
Les composés de formule (I) selon la présente invention peuvent être produits par l'action de l'ammoniac sur un composé de formule (II) :



20 dans laquelle R_1 et R_3 représentent chacun un groupe alkyle inférieur, R_2 représente un groupe (alkoxy inférieur)carbonyle, et A représente un groupe phényle ou benzyle qui est non substitué ou substitué par un substituant choisi dans la
25 classe comprenant les atomes d'halogène, un groupe trifluorométhyle et les groupes alkyle inférieur.

Le composé de formule (II) peut être produit, par exemple, à partir d'un 2-amino-4-(alkoxy inférieur)-carbonyl-3,5-di-(alkyle inférieur)benzoate de méthyle ayant la

formule suivante (IV) par le processus représenté schématiquement ci-après (R_1 , R_2 , R_3 et A sont comme défini ci-dessus).



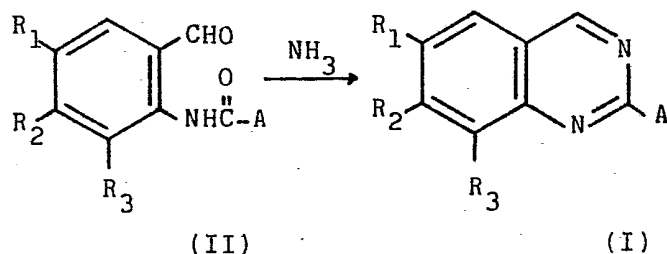
Le composé de formule (IV) peut être produit par un procédé connu en soi, par exemple par estérification du produit de la réaction de transposition de Hoffmann d'un 4-(alkoxy inférieur)-carbonyl-3,5-di-(alkyle inférieur)-phtalimide (voir Eguchi et Ishikawa, Report of the Institute for Medical and Dental Engineering, Tokyo Medical and Dental University, Volume 11, page 55, 1977).

La réaction du composé de formule (IV) avec un composé de formule A-COCl (où A est comme défini ci-dessus) peut être effectuée, par exemple, de la façon suivante : On dissout le composé de formule (IV) dans un solvant inerte tel que le chloroforme, et on ajoute un accepteur d'acide tel que la triéthylamine. Tout en agitant, on ajoute goutte à goutte un chlorure d'acide de formule A-COCl , et on fait réagir le mélange à la température ambiante jusqu'à la température de reflux du solvant utilisé pendant une période de, par exemple, 3 à 24 heures. On lave le mélange réactionnel

avec une substance aqueuse alcaline, on le déshydrate et on le soumet à des opérations telles qu'une évaporation du solvant et une recristallisation pour obtenir le composé de formule (IV).

- 5 Le composé de formule (II) peut être aisément obtenu par réduction du composé de formule (III) qui peut être préparé comme ci-dessus. La réaction de réduction peut être réalisée, par exemple, de la manière suivante. On dissout le composé de formule (III) dans un solvant inerte
- 10 tel que le benzène anhydre, et on ajoute goutte à goutte une solution de "Vitride" dans un solvant inerte tel que le benzène à la température ambiante en agitant, et on fait réagir le mélange pendant, par exemple, 1 à 5 heures. On lave le mélange réactionnel avec de l'acide sulfurique
- 15 dilué, et on le déshydrate. On évapore le solvant et on dissout de nouveau le résidu dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, et on le fait réagir avec le bioxyde de manganèse à la température ambiante en agitant pendant, par exemple, 3 à 24 heures. On filtre le mélange réactionnel,
- 20 on le soumet à des traitements tels qu'une évaporation du solvant et une recristallisation pour obtenir le composé de formule (II).

- Le composé de formule (I) peut être facilement obtenu par l'action de l'ammoniac sur le composé de formule
- 25 (II) qui peut être obtenu de la manière exposée ci-dessus.



Selon une forme de réalisation préférée de la réaction du composé de formule (II) avec l'ammoniac, on prépare de l'éthanol saturé de gaz ammoniac à froid, et on y dissout le composé de formule (II). La quantité d'éthanol

saturé d'ammoniac peut être convenablement choisie, et elle est par exemple d'environ 10 à environ 100 parties en volume par partie en poids du composé de formule (II).

La réaction évolue à la température ambiante, sans
5 nécessiter de refroidissement ou de chauffage particuliers. Après avoir laissé une solution du composé de formule (II) reposer dans l'éthanol saturé de gaz ammoniac à la température ambiante pendant 10 heures à plusieurs jours, le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par un processus de
10 purification tel qu'une recristallisation ou une chromatographie sur colonne, en donnant le composé de formule (I).

La température de réaction est, par exemple, d'environ 5 à environ 50°C.

Des exemples du composé de formule (II) que l'on
15 utilise dans la réaction comprennent les esters méthylique, éthylique, propylique, isopropylique, butylique et isobutylique de l'acide 3-acétylamino-4-formyl-2,6-diméthylbenzoïque, les esters méthylique, éthylique, propylique, isopropylique, butylique et isobutylique de l'acide 4-formyl-2,6-diméthyl-
20 3-phénylacétylaminobenzoïque, les esters méthylique, éthylique, propylique, isopropylique, butylique et isobutylique de l'acide 3-benzoylamino-4-formyl-2,6-diméthylbenzoïque, les esters éthylique, propylique, isopropylique, butylique et isobutylique de l'acide 3-[o-, m- ou p-chloro(ou fluoro)
25 benzoylamino]-4-formyl-2,6-diméthylbenzoïque, les esters méthylique, éthylique, propylique, isopropylique, butylique et isobutylique de l'acide 4-formyl-2,6-diméthyl-3-(o-, m- ou p-trifluorométhylbenzoylamino)benzoïque et les esters
30 méthylique, éthylique, propylique, isopropylique, butylique et isobutylique de l'acide 4-formyl-2,6-diméthyl-3-(o-, m- ou p-tolylamino)benzoïque.

Des exemples préférés de R_1 et R_3 dans le composé de formule (I) sont des groupes alkyle inférieur ayant de 1 à 3 atomes de carbone, en particulier un groupe méthyle,
35 et des exemples de R_2 sont des groupes (alkoxy inférieur)-carbonyle, dont le fragment alkyle comporte 1 à 3 atomes de

carbone, par exemple un groupe éthoxycarbone. Des exemples préférés de A dans la formule (I) sont les groupes alkyle inférieur ayant 1 à 3 atomes de carbone, tels qu'un groupe méthyle et un groupe phényle ou benzyle qui est non substitué ou substitué par un substituant choisi dans la classe comprenant des atomes d'halogène tels que Cl ou F, un groupe trifluorométhyle et des groupes alkyle inférieur ayant 1 à 3 atomes de carbone tels qu'un groupe méthyle.

Les composés de formule (I) selon la présente invention peuvent être sous la forme de leurs sels d'addition d'acides, de préférence leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

Ces sels d'addition d'acides peuvent être aisément préparés par mise en contact des composés de formule (I) avec des acides organiques ou inorganiques. Des exemples d'acides sont des acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique et l'acide bromhydrique, et des acides organiques tels que l'acide oxalique, l'acide maléique et l'acide malique.

Les composés de formule (I) et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables conformes à la présente invention exercent une action d'inhibition sur l'agrégation des plaquettes et une action vasodilatatrice, et ils sont utiles pour prévenir et traiter les troubles du système circulatoire.

Par exemple, les composés de formule (I) et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables inhibent fortement l'agrégation des plaquettes induite par l'acide arachidonique dans un test d'agrégation de plasma prélevé de lapins contenant des plaquettes en suspension.

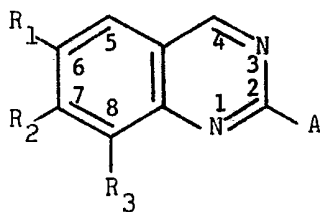
B. Samuelson, Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A., Vol. 72, pages 2994-2980, 1975, et N. Kharasch et J. Freed, Biochemical aspect of Prostaglandins and Thromboxanes, pages 133-154 et 189-198 (Academic Press), 1977, décrivent que le thromboxane A_2 se forme dans le processus métabolique in vivo de l'acide arachidonique et que

c'est une substance provoquant une forte agrégation des plaquettes et une contraction artérielle. On a donc supposé que cette substance était responsable de la thrombose, de l'attaque cardiaque ischémique transitoire et de l'infarctus du myocarde. Les composés de formule (I) et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables qui inhibent fortement l'agrégation des plaquettes produite par l'acide arachidonique sont utiles pour prévenir et traiter la thrombose, l'attaque cardiaque ischémique transitoire et l'infarctus du myocarde.

Les composés de formule (I) et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables ont une action vasodilatatrice, et exercent une forte action d'abaissement de la pression sanguine et sont utiles pour prévenir et traiter les troubles dus à l'hypertension.

Ainsi, les composés de formule (I) et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables sont utiles comme agents thrombostatiques pour combattre les troubles dus à une thrombose, comme agents favorisant la circulation du sang pour combattre les troubles de la circulation périphérique du sang, les troubles cardiaques ischémiques, les troubles cérébrovasculaires ischémiques et la démence sénile, et comme agents antihypertensifs ou vasodilatateurs pour combattre l'hypertension.

La présente invention fournit une composition pharmaceutique composée d'une quantité, à action contre les troubles de la circulation du sang, d'une quinazoline substituée en positions 2,6,7,8 représentée par la formule suivante :



..... (I)

5 dans laquelle R_1 et R_3 représentent chacun un groupe alkyle inférieur, R_2 représente un groupe (alkoxy inférieur)-carbonyle, et A représente un groupe alkyle inférieur, ou un groupe phényle ou benzyle qui est non substitué ou substitué par un substituant choisi dans la classe comprenant les atomes d'halogène, un groupe trifluorométhyle et es groupes alkyle inférieur,

et d'un diluant ou support pharmaceutiquement acceptable.

10 La composition pharmaceutique de la présente invention peut se présenter sous diverses formes posologiques telles que comprimés, granulés, poudres, préparations injectables et solutions de Ringer.

Les diluants ou supports solides ou liquides, 15 pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser dans ces formes posologiques sont bien connus en pratique et peuvent être utilisés dans la présente invention. Des exemples en sont le talc, la gomme arabique, l'amidon, le stéarate de magnésium, le lactose, l'huile de coprah, l'huile 20 de maïs, l'huile de graines de cotonnier, l'huile d'arachide, l'huile de foie de morue, les esters huileux, la gélatine, la glycérine, l'acide sorbique, une solution saline physiologique, le beurre de cacao et autres triglycérides anti-oxydants, les agents mouillants, les agents dispersants et 25 les émulsionnants.

La composition pharmaceutique de la présente invention peut contenir une quantité appropriée du composé de formule (I) ou de son sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable. La quantité de composé actif peut être convenablement choisie selon le type du composé actif ou la 30 forme posologique et elle est par exemple d'environ 0,1 à environ 100 % par rapport au poids de la composition.

La posologie de la composition de la présente invention peut varier largement selon le mode d'administration, le type et la gravité de la maladie à traiter, et la 35 quantité du composé de formule (I) ou de son sel d'addition

d'acide pharmaceutiquement acceptable est par exemple d'environ 0,01 à environ 300 mg/kg de poids corporel/jour.

Les exemples suivants illustrent la présente invention de façon plus détaillée.

5 EXEMPLE 1

On dissout 504 mg de 4-formyl-2,6-diméthyl-3-(o-chlorobenzoylamino)benzoate d'éthyle dans 50 ml d'éthanol saturé d'ammoniac et on laisse la solution reposer pendant 16 heures environ à la température ambiante. On évapore le solvant et on sépare le résidu et le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice. On recueille les fractions éluées avec un mélange éther de diéthyle/n-hexane (rapport en volume : 2:8) et on évapore le solvant. On recristallise le résidu dans un mélange méthanol/n-hexane pour obtenir 150 mg (rendement de 30 %) de 2-(o-chlorophényl)-7-éthoxycarbonyl-6,8-diméthylquinazoline ayant un point de fusion de 69,5 à 70,5°C.

Spectre de masse m/e : 342 (M^+)

Spectre ultraviolet $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 250, 334 nm

20 Spectre RMN δ (ppm, mesuré dans CDCl_3) :

1,47 (3H, t, J=7 Hz), 2,53 (3H, s),
2,80 (3H, s), 4,51 (2H, q, J=7 Hz),
7,20-7,70 (4H, m), 7,80-8,05 (1H, m),
9,40 (1H, s).

25 Test Pharmacologique de l'Exemple 1

1) Mesure de l'effet inhibiteur sur l'agrégation des plaquettes :

On prélève du sang de lapins anesthésiés à l'éther (pesant 2,5 à 3,5 kg) à l'aide d'une canule introduite dans l'artère carotide. Immédiatement après, on ajoute une solution aqueuse à 3,8 % de citrate de sodium au sang recueilli en un volume de 1/10 du volume du sang après l'addition de la solution aqueuse de citrate de sodium. On centrifuge ensuite le sang pendant 15 minutes à 150 G à la température ambiante pour obtenir, comme liqueur surnageante, un plasma contenant des plaquettes en suspension.

Un échantillon de 0,435 ml de plasma riche en plaquettes est placé dans la cellule d'un agglutinomètre dont la température est réglée à 37°C et la vitesse d'agitation est de 1200 tr/min. On ajoute ensuite une solution d'un composé d'essai dans 2,5 µl de diméthylsulfoxyde en sorte que la concentration finale du composé d'essai soit de 30 µmoles/litre ou de 10 µmoles/litre, et on agite le mélange pendant 3 minutes. On ajoute une solution aqueuse d'acide arachidonique comme agent provoquant l'agrégation des plaquettes (la concentration finale d'acide arachidonique est de 137 µmoles/litre), et, tout en agitant, on mesure les variations de l'absorbance pendant 10 minutes.

L'effet d'inhibition de l'agrégation des plaquettes du composé d'essai est calculé comme suit :

$$\text{Inhibition des plaquettes (\%)} = \frac{\Delta C - \Delta S}{C} \times 100$$

ΔC : variation de l'absorbance dans un essai témoin.

ΔS : variation de l'absorbance lorsqu'on ajoute le composé d'essai.

Dans l'essai témoin, on ajoute 2,5 µl de diméthylsulfoxyde au lieu du composé d'essai.

Les résultats sont indiqués au Tableau I-1 ci-après.

Tableau I-1

Composé d'essai	Concentration finale du composé d'essai (µmoles/litre)	Inhibition de l'agrégation des plaquettes (%)
Composé de l'Exemple 1	30	100 (n=4)
Dito	10	100 (n=3)
Dito	3	100 (n=1)

2) Action sur l'abaissement de la pression sanguine

On anesthésie des lapins (pesant 2,5 à 3 kg) par injection intraveineuse d'une solution aqueuse de sel de sodium de pentobarbital (35 mg/kg). On attache les animaux par le dos, et on incise le cou par le milieu pour mettre à découvert l'artère carotide commune gauche. Une pince artérielle est introduite sur le côté coeur pour interrompre provisoirement la circulation du sang. On pratique une petite incision sur l'artère, et on y introduit en direction du côté coeur une extrémité d'un tube de polyéthylène rempli de solution saline physiologique héparinisée que l'on ligature. L'autre extrémité du tube est reliée à un transducteur de pression, et la pression sanguine (pression artérielle moyenne) est enregistrée sur un enregistreur au moyen d'un amplificateur. Le composé d'essai est dissous dans de l'éthanol à 40 % et sa concentration est réglée de manière que la quantité administrée soit de 0,1 ml/kg. Le composé d'essai est ainsi administré aux animaux au moyen d'un tube de polyéthylène introduit dans l'artère carotide droite. Les effets sur l'abaissement de la pression sanguine obtenus sont indiqués au Tableau I-2. Chacun des effets sur l'abaissement de la pression sanguine est une valeur moyenne des résultats obtenus en utilisant au moins trois lapins.

Tableau I-2

25	Composé d'essai	Dose (voie intra-veineuse) (μ g/kg)	Effet d'abaissement de la pression sanguine (mm Hg)
	Composé de l'Exemple 1	10	12
30	Dito	30	22
	Dito	100	49

EXEMPLE 2

On utilise le 4-formyl-2,6-diméthyl-3-benzoyl-aminobenzoate d'éthyle à la place du composé de formule (II) utilisé dans l'Exemple 1 et on le fait réagir avec l'ammoniac de la même manière que dans l'Exemple 1. On chromatographie le produit réactionnel sur une colonne de gel de silice de la même manière que dans l'Exemple 1. On évapore le solvant, et on recristallise le résidu dans un mélange éther de diéthyلة/n-hexane pour obtenir la 2-phényl-7-éthoxycarbonyl-6,8-diméthylquinazoline ayant un point de fusion de 85 à 86°C en un rendement de 35 % en poids.

masse m/e : 306, 307 (M^+)

277, 278 (pic de l'ion de base)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm : 211,5, 267,7, 293^{ép.} (épaulement)
307^{ép.}; 334^{ép.}; 350^{ép.}

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1730

Test pharmacologique de l'Exemple 2

De la même manière que dans le Test Pharmacologique de l'Exemple 1, le composé de la présente invention obtenu dans l'Exemple 2 est testé quant à l'inhibition de l'agrégation des plaquettes et son action sur l'abaissement de la pression sanguine. Les résultats sont indiqués sur les Tableaux II-1 et II-2.

Tableau II-1

Composé d'essai	Concentration finale du composé d'essai ($\mu\text{moles/litre}$)	Inhibition de l'agrégation des plaquettes (%)
Composé de l'Exemple 2	30	100 (n=2)
Dito	10	100 (n=1)

Tableau II-2

	Composé d'essai	Dose (voie intra-veineuse) ($\mu\text{g/kg}$)	Effet d'abaissement de la pression sanguine (mm Hg)
5	Composé de l'Exemple 2	100	15

EXEMPLE 3

A la place du composé de formule (II) utilisé dans l'Exemple 1, on utilise le 4-formyl-2,6-diméthyl-3-(o-tolylamino)benzoate d'éthyle et on le fait réagir avec l'ammoniac de la même manière que dans l'Exemple 1. On chromatographie le produit réactionnel sur une colonne de gel de silice de la même manière que dans l'Exemple 1. On évapore le solvant, et on recristallise le résidu dans un mélange éthanol/eau pour obtenir la 2-(o-méthylphényl)-7-éthoxycarbonyl-6,8-diméthylquinazoline ayant un point de fusion de 56 à 57°C en un rendement de 38 %.

Masse m/e : 320 (M^+ ; pic de l'ion de base)

291, 275

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm : 240^{ép}, 261, 290^{ép}; 330

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1720, 1260, 1200

RMN (CDCl_3) δ : 1,45 (3H, t, J=7 Hz), 2,51 (3H, s)

2,71 (3H, s), 2,77 (3H, s)

4,50 (2H, q, J=7 Hz)

7,20 - 7,50 (3H, m), 7,58 (1H, s)

8,0 - 8,20 (1H, m), 9,37 (1H, s)

Test Pharmacologique de l'Exemple 3

De la même manière que dans le Test Pharmacologique de l'Exemple 1, le composé obtenu dans l'Exemple 3 est testé pour évaluer son effet d'inhibition sur l'agrégation des plaquettes et son action sur l'abaissement de

la pression sanguine. Les résultats sont indiqués sur les Tableaux III-1 et III-2.

Tableau III-1

5	Composé d'essai	Concentration finale du composé d'essai (μ moles/litre)	Inhibition de l'agrégation des plaquettes (%)
	Composé de l'Exemple 3	30	100 (n=2)
	Dito	10	100 (n=1)

10

Tableau III-2

	Composé d'essai	Dose (voie intra-veineuse) (μ g/kg)	Effet d'abaissement de la pression sanguine (mm Hg)
15	Composé de l'Exemple 3	100	20

EXEMPLE 4

A la place du composé de formule (II) utilisé dans l'Exemple 1, on utilise le 4-formyl-2,6-diméthyl-3-(o-fluorobenzoylamino)benzoate d'éthyle et on le fait réagir avec l'ammoniac de la même manière que dans l'Exemple 1. On chromatographie le produit réactionnel sur une colonne de gel de silice de la même manière que dans l'Exemple 1. On évapore le solvant, et on recristallise le résidu dans un mélange éthanol/eau pour obtenir la 2-(o-fluorophényl)-7-éthoxycarbonyl-6,8-diméthylquinazoline ayant un point de fusion de 98 à 100°C en un rendement de 28 %.

Masse m/e : 324 (M^+), 295 (pic de l'ion de base)

279

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm : 260, 295^{ép.}, 330

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1723, 1260, 1070

RMN (CDCl_3) δ : 1,44 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2,50 (3H, s)
 2,79 (3H, s), 4,50 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$)
 7,10 - 7,60 (3H, m), 7,58 (1H, s)
 8,24 (1H, 1t, $J=7\text{ Hz}$)
 9,38 (1H, s)

5

Test Pharmacologique de l'Exemple 4

Le composé obtenu dans l'Exemple 4 est testé pour évaluer son effet d'inhibition de l'agrégation des plaquettes et son action sur l'abaissement de la pression sanguine de la même manière que dans le Test Pharmacologique de l'Exemple 1.

10

Les résultats sont indiqués sur les Tableaux IV-1 et IV-2.

15

Tableau IV-1

Composé d'essai	Concentration finale du composé d'essai ($\mu\text{moles/litre}$)	Inhibition de l'agrégation des plaquettes (%)
Composé de l'Exemple 4	3	100 (n=3)
Dito	1	100 (n=1)

20

Tableau IV-2

Composé d'essai	Dose (voie intra-veineuse) ($\mu\text{g/kg}$)	Effet d'abaissement de la pression sanguine (mm Hg)
Composé de l'Exemple 4	100	32

25

EXEMPLE 5

A la place du composé de formule (II) utilisé dans l'Exemple 1, on utilise le 4-formyl-2,6-diméthyl-3-(o-trifluorométhylbenzoylamino)benzoate d'éthyle et on le fait réagir avec l'ammoniac de la même manière que dans l'Exemple 1. On chromatographie le produit réactionnel sur une colonne de gel de silice. On évapore le solvant et on recristallise le résidu dans l'éthanol pour obtenir la 2-(o-trifluorométhylphényl)-7-éthoxycarbonyl-6,8-diméthyl-quinazoline ayant un point de fusion de 68 à 69°C en un rendement de 15 %.

Masse m/e : 374 (M^+), 345

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 1725, 1255, 1200, 1010

RMN (TMS/ CDCl_3), δ : 1,43 (3H, t), 2,50 (3H, s)
2,78 (3H, s), 4,50 (2H, q)
7,40 - 8,00 (5H, m),
9,37 (1H, s)

Test Pharmacologique de l'Exemple 5

Le composé obtenu dans l'Exemple 5 est testé pour évaluer son effet d'inhibition de l'agrégation des plaquettes et son action sur l'abaissement de la pression sanguine de la même manière que dans le Test Pharmacologique de l'Exemple 1. Les résultats sont indiqués sur les Tableaux V-1 et V-2.

Tableau V-1

Composé d'essai	Concentration finale du composé d'essai ($\mu\text{moles/litre}$)	Inhibition de l'agrégation des plaquettes (%)
Composé de l'Exemple 5	100	100 (n=1)

Tableau V-2

	Composé d'essai	Dose (voie intra-veineuse) ($\mu\text{g/kg}$)	Effet d'abaissement de la pression sanguine (mm Hg)
5	Composé de l'Exemple 5	100	25

EXEMPLE 6

A la place du composé de formule (II) utilisé dans l'Exemple 1, on utilise le 4-formyl-2,6-diméthyl-3-acétylaminobenzoate d'éthyle et on le fait réagir avec l'ammoniac de la même manière que dans l'Exemple 1. On chromatographie le produit réactionnel sur une colonne de gel de silice de la même manière que dans l'Exemple 1. On évapore le solvant et on recristallise le résidu dans un mélange éthanol/eau pour obtenir la 2-méthyl-7-éthoxycarbonyl-6,8-diméthylquinazoline ayant un point de fusion de 84 à 86°C en un rendement de 40 %.

Test Pharmacologique de l'Exemple 6

Le composé de la présente invention obtenu dans l'Exemple 6 est testé pour évaluer son effet d'inhibition de l'agrégation des plaquettes et son action sur l'abaissement de la pression sanguine de la même manière que dans le Test Pharmacologique de l'Exemple 1. Les résultats sont indiqués sur les Tableaux VI-1 et VI-2.

Tableau VI-1

	Composé d'essai	Concentration finale du composé d'essai ($\mu\text{moles/litre}$)	Inhibition de l'agrégation des plaquettes (%)
30	Composé de l'Exemple 6	100	100 (n=1)

Tableau VI-2

	Composé d'essai	Dose (voie intra-veineuse) ($\mu\text{g/kg}$)	Effet d'abaissement de la pression sanguine (mm Hg)
5	Composé de l'Exemple 6	100	12

EXEMPLE 7

A la place du composé de formule (II) utilisé dans l'Exemple 1, on utilise le 4-formyl-2,6-diméthyl-3-phénylacétylaminobenzoate d'éthyle et on le fait réagir de la même manière que dans l'Exemple 1. On chromatographie le produit sur une colonne de gel de silice de la même manière que dans l'Exemple 1. On évapore le solvant et on recristallise le résidu dans un mélange éthanol/eau pour obtenir la 2-benzyl-7-éthoxycarbonyl-6,8-diméthylquinazoline ayant un point de fusion de 77 à 79°C en un rendement de 25 %.

Masse m/e : 320 (M^+ , pic de l'ion de base),

291, 275

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm : 237, 270^{ép.}, 330

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1730, 1600, 1260, 1240

RMN (CDCl_3) δ : 1,43 (3H, t, J=7 Hz), 2,46 (3H, s), 2,72 (3H, s), 4,44 (2H, s), 4,53 (2H, q, J=7 Hz)

7,10 - 7,50 (5H, m), 7,48 (1H, s)

9,19 (1H, s)

Test Pharmacologique de l'Exemple 7

Le composé de la présente invention obtenu dans l'Exemple 7 est testé pour évaluer son effet d'inhibition de l'agrégation des plaquettes et son action sur l'abaissement de la pression sanguine de la même manière que dans le Test Pharmacologique de l'Exemple 1. Les résultats sont indiqués sur les Tableaux VII-1 et VII-2.

Tableau VII-1

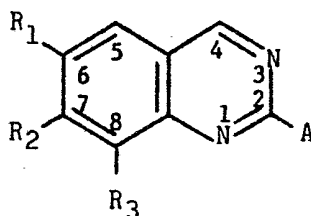
	Composé d'essai	Concentration finale du composé d'essai (μ moles/litre)	Inhibition de l'agrégation des plaquettes (%)
5	Composé de l'Exemple 7	100	100 (n=3)

Tableau VII-2

	Composé d'essai	Dose (voie intra- veineuse) (μ g/kg)	Effet d'abaissement de la pression sanguine (mm Hg)
10	Composé de l'Exemple 7	100	18

REVENDICATIONS

1. Quinazoline substituée en positions 2, 6, 7, 8, caractérisée en ce qu'elle est représentée par la formule suivante :



5 dans laquelle R_1 et R_3 représentent chacun un groupe alkyle inférieur, R_2 représente un groupe (alkoxy inférieur)carbonyle, et A représente un

10 groupe alkyle inférieur, ou un groupe phényle ou benzyle qui est non substitué ou substitué par un substituant choisi dans la classe comprenant les atomes d'halogène, un groupe trifluorométhyle et les groupes alkyle inférieur,

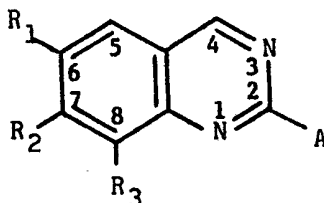
ou son sel d'addition d'acide.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 et R_3 représentent chacun un groupe alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone, R_2 représente un groupe alkoxycarbonyle dont le fragment alkyle comporte 1 à 3 atomes de carbone, et A représente un groupe alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone, ou un groupe phényle ou benzyle

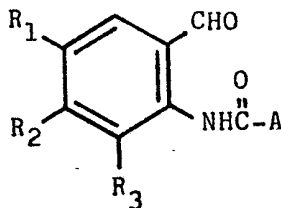
20 qui est non substitué ou substitué par un substituant choisi dans la classe comprenant les atomes d'halogène, un groupe trifluorométhyle et les groupes alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que R_1 et R_3 représentent chacun un groupe méthyle et R_2 représente un groupe éthoxycarbonyle.

4. Procédé de production d'une quinazoline substituée en positions 2, 6, 7, 8, représentée par la formule suivante :

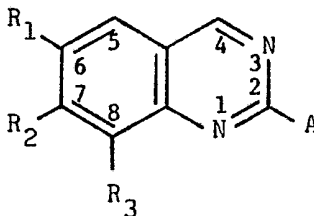


5 dans laquelle R_1 et R_3 représentent chacun un
 groupe alkyle inférieur, R_2 représente un groupe
 (alkoxy inférieur)carbonyle, et A représente un
 groupe alkyle inférieur, ou un groupe phényle ou
 benzyle qui est non substitué ou substitué par
 un substituant choisi dans la classe comprenant
 les atomes d'halogène, un groupe trifluorométhyle
 et les groupes alkyle inférieur,
 caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé
 10 représenté par la formule suivante :



où R_1 , R_2 , R_3 et A sont comme défini ci-dessus,
 avec l'ammoniac.

5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce
 qu'elle contient une quantité, à action pharmaceutique,
 15 d'une quinazoline substituée en positions 2, 6, 7, 8 repré-
 sentée par la formule suivante :



5 dans laquelle R_1 et R_3 représentent chacun un groupe alkyle inférieur, R_2 représente un groupe (alkoxy inférieur)carbonyle, et A représente un groupe alkyle inférieur, ou un groupe phényle ou benzyle qui est non substitué ou substitué par un substituant choisi dans la classe comprenant les atomes d'halogène, un groupe trifluorométhyle et les groupes alkyle inférieur,

et un diluant ou support pharmaceutiquement acceptable.

10 6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce que R_1 et R_3 représentent chacun un groupe alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone, R_2 représente un groupe alkoxy-carbonyle dont le fragment alkyle comporte 1 à 3 atomes de carbone, et A représente un groupe
15 alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe phényle ou benzyle qui est non substitué ou substitué par un substituant choisi dans la classe comprenant les atomes d'halogène, un groupe trifluorométhyle et les groupes alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone.

20 7. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 ou 6, caractérisée en ce que R_1 et R_3 représentent chacun un groupe méthyle et R_2 représente un groupe éthoxy-carbonyle.