ROYAUME DE BELGIQUE

rl

MINISTERE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

N° 882.223

Classif. Internat.: C07D 461K

Mis en lecture le: 15-09-1980

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;

Vu le procès-verbal dressé le 14 mars *1980* *à* 14 *h.* 15

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à* la raison sociale ; BERRI-BALZAC, 42, rue Rouget-de-Lisle , à Suresnes (France),

repr. par le Cabinet Bede à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Dérivés d'amine-3 (1H, 3H) quinazolinedione-2,4, leur procédé de préparation et leurs applications en thérapeutique,

T.38-D

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 15 septembre *1980*

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

852223

157/80

La raison sociale: BERRI-BALZAC

à Suresnes

(France)

-:-

"Dérivés d'amino-3 (1H,3H) quinazolinedione-2,4, leur procédé de préparation et leurs applications en thérapeutique"

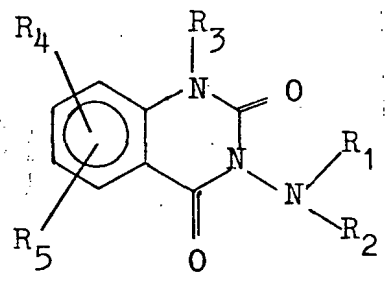
-:-

9

Dérivés d'amino-3 (1H,3H) quinazolidione-2,4, leur procédé de préparation et leurs applications en thérapeutique

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'amino-3 (1H,3H) quinazolinedione-2,4, un procédé pour les préparer et leurs applications en thérapeutique, notamment comme anxiolytiques et diurétiques.

Les nouveaux composés de l'invention répondent à la formule :



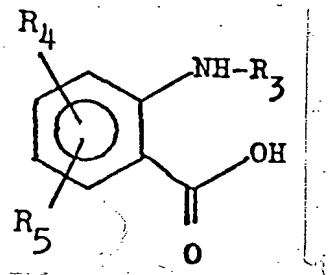
(I)

dans laquelle R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_4 ou un groupe acyle aliphatique ou aromatique, R_1 et R_2 n'étant pas simultanément l'hydrogène, ou bien R_1 et R_2 forment ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant porter un autre hétéro-atome ; R_3 représente un groupe alkyle en C_1 à C_4 ; et R_4 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle en C_1 à C_4 ou un groupe alcoxy en C_1 à C_4 ;

L'invention comprend aussi les sels d'addition des composés ci-dessus avec des acides (notamment l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, etc...).

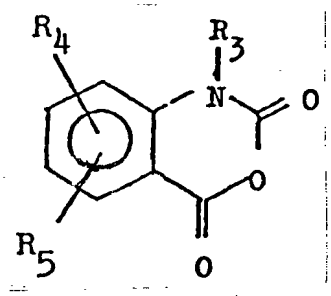
Ces nouveaux composés possèdent une action anxiolytique accompagnée d'une action diurétique et d'une action spasmolytique de nature non α - adrénalitique sur les fibres musculaires lisses, activités qui en font des substances utiles dans le traitement de l'hypertension. Ils peuvent en outre servir d'intermédiaires de synthèse.

L'invention a encore pour objet un procédé de préparation des composés précités caractérisé en ce qu'on fait réagir un acide anthranilique de formule :



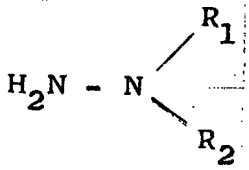
(II)

dans laquelle R_3, R_4 et R_5 ont les définitions précitées, avec du phosgène, obtenant ainsi un anhydride isatoïque de formule :



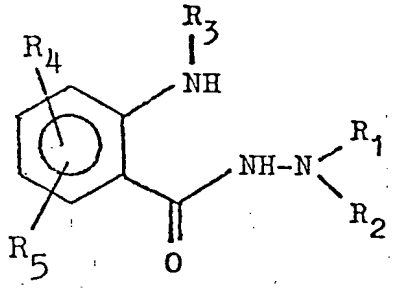
(III)

que l'on fait réagir ensuite sur une hydrazine de formule :



(IV)

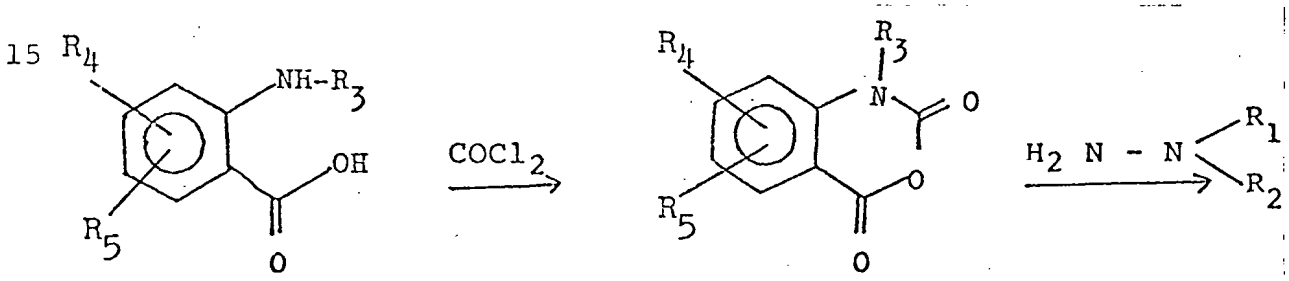
dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations précitées, obtenant ainsi un hydrazide anthranilique de formule :



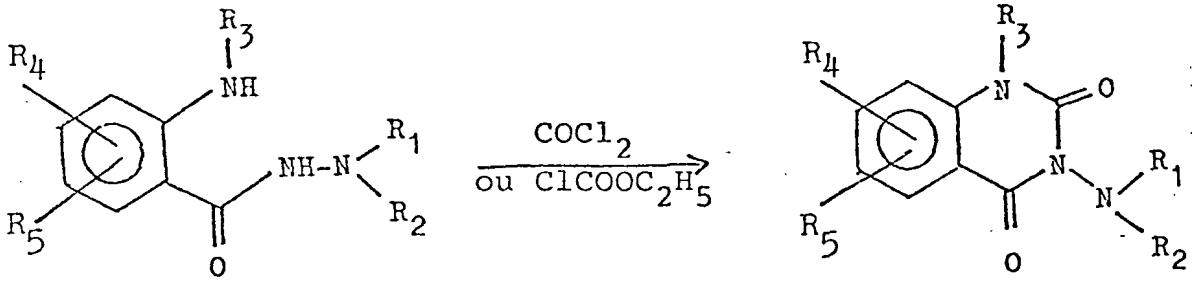
(V)

que l'on cyclise ensuite par réaction avec du phosgène ou du chloroformiate d'éthyle pour obtenir le composé de formule (I).

Le procédé de l'invention peut être schématisé comme suit :



(II) (III) (IV)



(V) (I)

Suivant une variante, pour obtenir les composés dans lesquels R_1 et R_2 représentent tous deux un groupe acyle, on part du composé correspondant dans lequel l'un des symboles

R_1 et R_2 est un groupe acyle et on le fait réagir avec un agent d'acylation pour introduire le second groupe acyle.

On met le procédé en oeuvre, notamment de la façon suivante :

Procédé général de fabrication

a) Préparation de l'anhydride isatoïque de formule (III) :

L'acide anthranilique (II) convenablement substitué est dissous dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique ou éventuellement dans le dioxane lorsque cet acide n'est pas soluble en milieu acide. On fait passer dans cette solution un courant de chlorure de carbonyle (phosgène). L'anhydride isatoïque (III) précipite peu à peu. Après 1 h 30 de contact, le produit est essoré, rincé à l'eau et séché à l'étuve à 100 °C. Les eaux-mères peuvent subir l'action d'un deuxième contact avec le phosgène pour fournir un autre jet de cristallisation.

b) Préparation de l'hydrazide anthranilique de formule (V) :

A une suspension dans un alcool aliphatique, ou mieux dans un éther alcoylique de l'éthylène glycol, notamment l'éther diméthylique, de 1 mole d'anhydride isatoïque (III), on ajoute 1 mole d'hydrazine (IV). On laisse le mélange en réaction jusqu'à cessation de dégagement d'anhydride carbonique. Le solvant est partiellement éliminé sous pression réduite et le produit de réaction est généralement cristallisé par addition de benzène. La pureté du produit est suffisante pour l'étape ultérieure.

c) Cyclisation des hydrazides anthraniliques (V) en (1H, 3H) quinazolinediones-2,4 de formule (I)

Méthode A :

On dissout dans le minimum d'acide chlorhydrique 2 N l'hydrazide (V) précédemment obtenu. La solution est alors traitée au chlorure de carbonyle. Le produit de réac-

tion précipite lentement dans le milieu. Après 1 h de contact, le produit est essoré, rincé à l'eau et séché. Il est purifié par recristallisation dans l'éthanol ou l'isopropanol.

Méthode B :

L'hydrazide (V) est cyclisé en amino-3 (1H, 3H) quinazolinedione -2,4 en chauffant sous reflux le produit en présence de chloroformiate d'éthyle pendant 3 à 4 h. L'excès de chloroformiate d'éthyle est éliminé par distillation et le résidu est cristallisé à partir de l'éthanol.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent le procédé de l'invention.

Exemple 1

Préparation de l'anhydride diméthoxy-6,7 isatoïque

49,5 g d'acide amino-2 diméthoxy-4,5 benzoïque sont dissous dans 1 litre d'acide chlorhydrique 2N. On fait passer à travers le mélange agité un courant de phosgène pendant 1 h 30 en maintenant la température inférieure à 40°. Le milieu réactionnel est purgé au moyen d'un courant d'air et le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché à l'étuve à 100 °C. F = 291 °C.

Exemple 2

Préparation de l'amino-2 N-morpholinobenzamide

33 g d'anhydride isatoïque sont placés en suspension dans 200 cm^3 d'éthanol porté à 70 °C ; on ajoute lentement 20,5 g d'amino-4 morpholine. Après addition, la température est maintenue jusqu'à cessation de dégagement d'anhydride carbonique. L'éthanol est partiellement éliminé (100 cm^3) et le produit de réaction est cristallisé par addition de 100 cm^3 de benzène. Il peut être purifié par recristallisation dans un mélange benzène-éthanol. F = 172 °C.

Exemple 3

Préparation de la chloro-6 morpholino-3 (1H, 3H) quinazolinedione-2,4 (cyclisation au phosgène)

23,5 g d'amino-2 chloro-5 N-morpholinobenzamide sont mis en solution dans 500 cm^3 d'acide chlorhydrique 2N. A travers la solution, on fait passer un courant de phosgène pendant 1 h. Après réaction et après avoir purgé l'appareillage, le produit est essoré et lavé à l'eau. Il est purifié par cristallisation dans l'éthanol.

F = 335 °C.

Exemple 4

Préparation de la p-méthoxy benzoylamino-3 (1H, 3H) quinazolinedione-2,4 (cyclisation au phosgène)

28,5 g de N-(amino-2 benzoyl)-N' -p-méthoxy benzoyl-hydrazine sont dissous dans 800 cm^3 d'acide chlorhydrique 2N. On fait passer un courant de phosgène à travers la solution pendant 1 h. Après avoir purgé l'appareillage, le produit réactionnel est essoré et lavé à l'eau. Il est purifié par recristallisation dans l'isopropanol.

F = 289 °C.

Exemple 5

Préparation de la diméthylamino-3 méthyl-1 (1H, 3H) quinazolinedione-2,4 (cyclisation au chloroformiate d'éthyle)

19,3 g de méthylamino-2 N-diméthylaminobenzamide sont chauffés sous reflux dans 100 cm^3 de chloroformiate d'éthyle pendant 4 h. L'excès de chloroformiate d'éthyle est éliminé par distillation et le résidu est cristallisé à partir de l'éthanol. F = 154°C. Ce composé porte ci-après le numéro de référence 76 089.

Exemple 6

Préparation de la diacétylamino-3 (1H, 3H) quinazolin edione-2,4

4 g de N-acétylamino-3 (1H, 3H) quinazolinedione-

2,4 sont chauffés sous reflux dans 20 cm^3 d'anhydride acétique pendant 5 h. Après quoi, l'excès d'anhydride acétique est éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu obtenu est cristallisé à partir du benzène.

F = 210 °C.

De la même manière on a préparé les composés ci-dessous de formule (I).

	Point de fusion
diéthylamino-3 méthyl-1 (1H, 3H) quinazolinedione-2,4	178 °C
diméthylamino-3 éthyl-1 (1H, 3H) quinazolinedione-2,4	98 °C
chloro-7 diméthylamino-3 éthyl-1 (1H, 3H) quinazolinedione-2,4	143 °C
chloro-7 diméthylamino-3 isopropyl-1 (1H, 3H) quinazolinedione-2,4	100 °C

L'invention a également pour objet un médicament ayant notamment une activité anxiolytique et diurétique caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un composé de formule (I) précitée ou un sel d'addition avec un acide thérapeutiquement administrable de celui-ci.

Le principe actif est généralement associé à un véhicule pharmaceutiquement administrable approprié.

Les résultats d'essais toxicologiques et pharmacologiques rapportés ci-dessous illustrent les activités des composés de l'invention.

A - Toxicité

Les toxicités aiguës ont été déterminées sur la souris Swiss.

Par exemple pour le composé 76 089 la DL50 par voie IP est de 250 mg et per os de 225 mg.

B - Action diurétique

L'action diurétique est mesurée sur le rat vigile traité par 25 ou 50 mg/kg de substance à tester prise par voie orale ou intrapéritonéale et recevant une injection I.P. de soluté isotonique de chlorure de sodium au début de l'essai. Les rats sont groupés par 3 et les expériences sont répétées en croisant les lots de rats.

La diurèse est exprimée par le pourcentage de l'augmentation moyenne de la diurèse par rapport à la moyenne des témoins.

Les résultats pour le composé 76 089 sont donnés dans le Tableau I ci-dessous :

TABLEAU I

	Diurèse			
	Dose en mg/kg			
	par voie IP		par voie orale	
	25	50	25	50
76 089	60	200	77	200

C - Action sédative

L'action sédative est mesurée par un indice de sédation. Cet indice de sédation tient compte du pourcentage, chez la souris, de la diminution de l'exploration de la planche à trous par rapport à des témoins, de l'hypothermie, de la mobilité, de l'agilité. Les résultats pour le composé 76 089 sont donnés au Tableau II.

TABLEAU II

Indice de sédation			Indice de sédation chimique
100 mg/kg voie I.P.	50 mg/kg per os	100 mg/kg per os	100 mg/kg per os
236	76	164	179

D'autre part, il faut noter une potentialisation par les composés de l'invention des psychotropes : Nembutal , Chlorpromazine, morphine, et un antagonisme de l'amphétamine.

A titre d'exemple, le composé 76 089 potentialise l'effet hypnotique du Nembutal de + 146 %, celui de la Chlorpromazine de + 50 % et celui de la morphine de 40 %. Par contre, il antagonise à 70 % les effets de l'amphétamine.

Les composés de l'invention ont donc des propriétés sédatives sur le système nerveux central du type "anxiolytique".

Ils sont particulièrement utilisables pour le traitement de l'hypertension.

Les composés de l'invention sont notamment administrables par voie orale et rectale.

Pour ces modes d'administration, le médicament est avantageusement formulé en doses unitaires telles que comprimés, gélules, suppositoires, etc...dans lesquelles le principe actif est associé aux excipients et véhicules pharmaceutiques usuels appropriés.

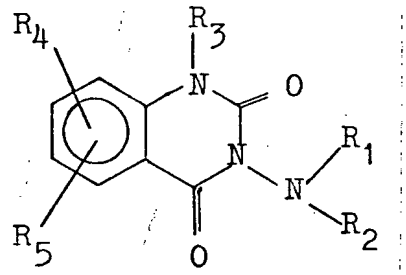
Chaque dose unitaire contient avantageusement de 5 mg à 30 mg de principe actif.

On donnera ci-dessous, à titre illustratif, une formulation de comprimé :

Diméthylamino-3 méthyl-1 (1H, 3H) quinazoline-dione-2,4	10 mg
Excipient q.s.p. un comprimé de	150 mg

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule :



(I)

dans laquelle R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_4 ou un groupe acyle aliphatique ou aromatique, R_1 et R_2 n'étant pas simultanément l'hydrogène, ou bien R_1 et R_2 forment ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant porter un autre hétéro-atome ; R_3 représente un groupe alkyle en C_1 à C_4 ; et R_4 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle en C_1 à C_4 ou un groupe alcoxy en C_1 à C_4 ; et les sels d'addition avec des acides des composés ci-dessus.

2 - Diméthylamino-3 méthyl-1 (1H, 3H) quinazolinedione-2,4.

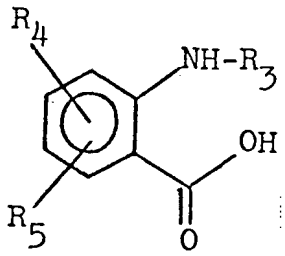
3 - Diéthylamino-3 méthyl-1 (1H, 3H) quinazolinedione-2,4.

4 - Diméthylamino-3 éthyl-1 (1H, 3H) quinazolinedione-2,4.

5 - Chloro-7 diméthylamino-3 éthyl-1 (1H, 3H) quinazolinedione-2,4.

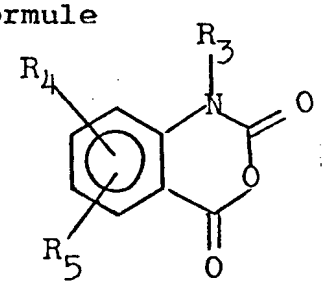
6 - Chloro-7 diméthylamino-3 isopropyl-1 (1H, 3H) quinazolinedione-2,4.

7 - Procédé de préparation des composés suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un acide anthranilique de formule



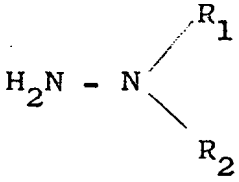
(II)

dans laquelle R_3, R_4 et R_5 ont les définitions données à la revendication 1, avec du phosgène, obtenant ainsi un anhydride isatoïque de formule



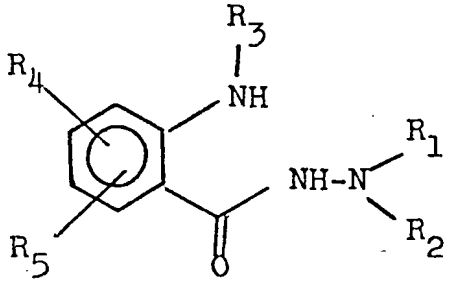
(III)

que l'on fait réagir ensuite sur une hydrazine de formule



(IV)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations données à la revendication 1, obtenant ainsi un hydrazide anthranilique de formule



(V)

que l'on cyclise ensuite par réaction avec du phosgène ou du chloroformiate d'éthyle pour obtenir le composé de formule (I).

8 - Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'on fait réagir le phosgène sur l'acide anthranilique de formule (II) en solution acide aqueuse notamment d'acide chlorhydrique, ou en solution dans le dioxane.

9 - Procédé suivant la revendication 7 ou 8, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction de l'anhydride isa-

toïque (III) avec l'hydrazine (IV) à température ambiante en suspension dans un alcool ou dans un éther alcoylique de l'éthylène glycol.

10 - Procédé suivant l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce qu'on effectue la cyclisation de l'hydrazide de formule (V) par le phosgène en présence d'acide chlorhydrique.

11 - Procédé suivant l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce qu'on effectue la cyclisation de l'hydrazide de formule (V) avec le chloroformiate d'éthyle à la température de reflux du mélange réactionnel.

12 - Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que, pour obtenir un composé de formule (I) dans lequel R_1 et R_2 sont tous deux des groupes acyle, on fait réagir le composé correspondant de formule (I) dans lequel R_1 ou R_2 est un groupe acyle avec un agent d'acylation pour introduire le second groupe acyle.

13 - Médicament ayant notamment une activité anxiolytique, diurétique et spasmolytique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un composé suivant la revendication 1 ou un sel d'addition avec un acide thérapeutiquement administrable de celui-ci.

14 - Médicament suivant la revendication 13, caractérisé en ce qu'il est présenté sous forme de doses unitaires pour l'administration orale ou parentérale, le principe actif étant associé à un véhicule pharmaceutique approprié.

Bruxelles, le 14 mars 1980
P.Pon. Berri-Balzac
P.Pon. CABINET BEDE, R. van Schoonbeek