



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤1 Int. Cl.³: C 07 D 239/95
C 07 D 405/12
C 07 D 409/12

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

637 122

⑳ Numéro de la demande: 1120/79

㉓ Titulaire(s):
Synthélabo, Paris 7e (FR)

㉒ Date de dépôt: 05.02.1979

㉓ Priorité(s): 06.02.1978 FR 78 03175
29.12.1978 FR 78 36819

㉒ Inventeur(s):
P. M. J. Manoury, Le Plessis-Robinson (FR)

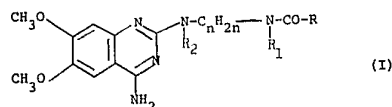
㉔ Brevet délivré le: 15.07.1983

㉕ Fascicule du brevet
publié le: 15.07.1983

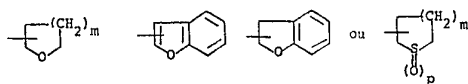
㉗ Mandataire:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤4 Amides d'alkylènediamines.

⑤7 Les composés répondent à la formule:



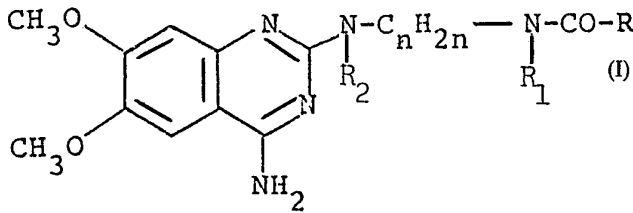
dans laquelle R_1 et R_2 représentent l'hydrogène, un alkyle en C_1 - C_4 ou le benzyle, $n = 2, 3$ ou 4 et R représente un cycloalkyle en C_3 - C_6 ou un radical



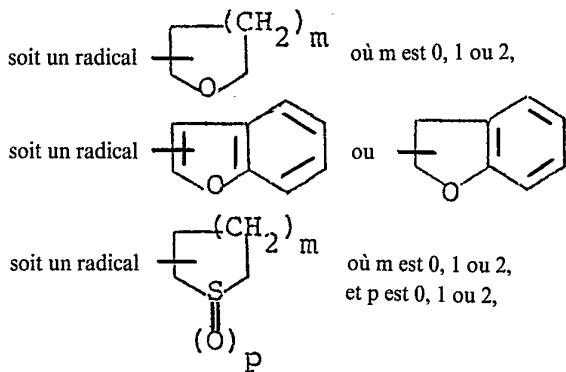
avec m et $p = 0, 1$ ou 2 . Ces composés et leurs sels ont un effet antihypertenseur; ils peuvent être employés dans le traitement de toutes les formes d'hypertension. On les prépare par réaction d'un amino-amide $RCO-NH-(R_1)-C_nH_{2n}-NH-R_2$ avec une amino-4 halogéno-2 diméthoxy-6,7 quinazoline. Les composés I, dans lesquels R_1 et/ou R_2 représentent l'hydrogène, peuvent ensuite être alcoylés ou benzylés.

REVENDICATIONS

1. Amides d'alkylènediamines thérapeutiquement actifs répondant à la formule générale:



dans laquelle R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou le radical benzyle, n est égal à 2, 3 ou 4, et R représente soit un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone;



ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

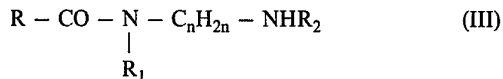
2. Composés selon la revendication 1, pour lesquels n est égal à 3.

3. Composés selon la revendication 2, pour lesquels R_1 représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, et R_2 représente le radical méthyle ou benzyle.

4. Composés selon la revendication 3, pour lesquels R représente un radical tétrahydrofuryle, cyclopentyle, cyclopropyle ou dihydrobenzofuryle.

5. En tant que composé selon la revendication 1, la N_1 -(amino-4 diméthoxy-6,7 quinazolinyl-2) N_1 -méthyl N_2 -(tétrahydrofuroyl-2) propylènediamine et ses sels, notamment son monochlorhydrate.

6. Procédé de préparation des amides selon la revendication 1, ainsi que de leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'on fait réagir un aminoamide de formule:



avec une amino-4 halogéno-2 diméthoxy-6,7 quinazoline, les symboles ayant les significations données dans la revendication 1, et, si désiré, on transforme l'amide obtenu en un sel pharmaceutiquement acceptable, par action d'un acide correspondant.

7. Procédé de préparation des amides de formule I, dans laquelle R et n ont la signification indiquée à la revendication 1, l'un de R_1 et R_2 représente un alkyle de 1 à 4 atomes de carbone et l'autre représente un alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou le radical benzyle, ainsi que de leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'on prépare, par le procédé selon la revendication 6, un composé de formule I, dans laquelle R_1 et/ou R_2 représentent un ou des atomes d'hydrogène, on fait réagir ledit composé avec un halogénure d'alkyle en C_1 - C_4 et, si désiré, on transforme l'amide obtenu en un sel pharmaceutiquement acceptable, par action d'un acide correspondant.

8. Procédé de préparation des amides de formule I, dans laquelle R et n ont la signification indiquée à la revendication 1, l'un de R_1 et

2

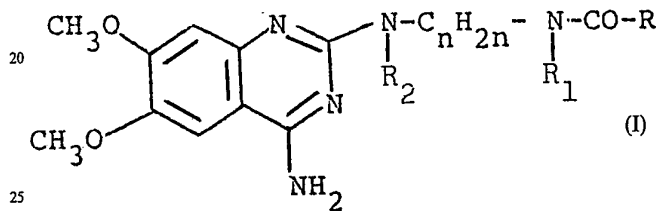
R_2 représente un radical benzyle et l'autre représente un alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical benzyle, ainsi que de leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'on prépare, par le procédé selon la revendication 6, un

composé de formule I, dans laquelle R_1 et/ou R_2 représentent un ou des atomes d'hydrogène, on fait réagir ledit composé avec un halogénure de benzyle et, si désiré, on transforme l'amide obtenu en un sel pharmaceutiquement acceptable, par action d'un acide correspondant.

10

La présente invention a pour objet des amides d'alkylènediamines répondant à la formule générale I ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables et leurs procédés de préparation.

Les composés de l'invention répondent à la formule:



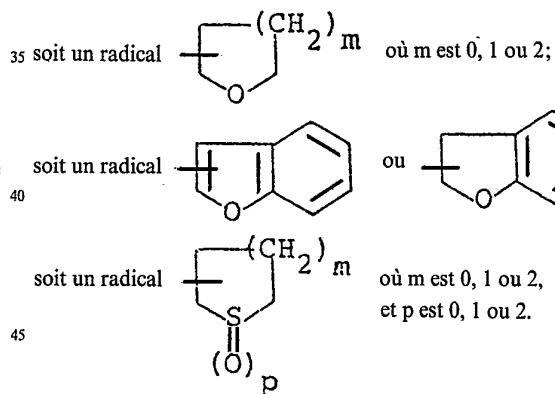
dans laquelle

R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou le radical benzyle,

n est égal à 2, 3 ou 4, et

R représente

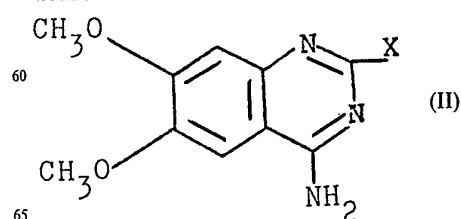
soit un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone;



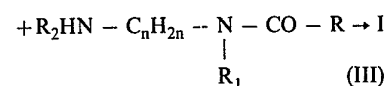
Les composés de l'invention sont utilisables, notamment, dans le domaine cardio-vasculaire.

Les composés préférés sont ceux pour lesquels n est 3 et plus particulièrement les composés dans lesquels R_1 représente l'hydrogène ou le radical méthyle, R_2 représente le radical méthyle, et R est un radical tétrahydrofuryle, cyclopentyle, cyclopropyle ou dihydrobenzofuryle.

Selon l'invention, on prépare les amides (I) par réaction d'un dérivé halogéné de quinazoline avec une amine selon le schéma réactionnel ci-dessous:



65



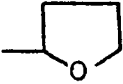

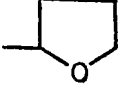
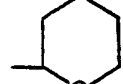



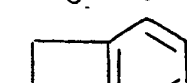
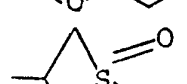

dragées, gélules, capsules, cachets, solutions ou suspensions buvables, le poids unitaire de principe actif pouvant varier entre 1 et 50 mg, et la posologie quotidienne entre 5 et 100 mg.

Pour l'administration par voie endorectale, on peut utiliser des suppositoires constitués par une suspension de principe actif dans

une base usuelle pour suppositoires, le poids de principe actif et la posologie quotidienne étant similaires à ceux pour la voie orale.

Pour l'administration par voie parentérale, on peut utiliser des solutés tamponnés physiologiques renfermant 0,5 à 10 mg par dose unitaire, la posologie quotidienne étant de 1 à 50 mg.

Tableau

Composé	n	R ₁	R ₂	R	F (°C) chlorhydrate
1	3	H	CH ₃		235
2	3	H	CH ₃		248
3	3	CH ₃	CH ₃		182
4	3	H	CH ₃		125-8
5	3	H	CH ₃		228-32
6	3	H	CH ₃		270
7	3	H	CH ₃		182
8	3	H	CH ₃		145
9	3	H	CH ₃		268
10	3	H	C ₆ H ₅ CH ₂		272